



Barrières à l'initiation des traitements antirétroviraux : le cas d'une zone rurale de la région du KwaZulu Natal en Afrique du Sud.

Melanie Plazy

► To cite this version:

Melanie Plazy. Barrières à l'initiation des traitements antirétroviraux : le cas d'une zone rurale de la région du KwaZulu Natal en Afrique du Sud.. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0354 . tel-01165056

HAL Id: tel-01165056

<https://theses.hal.science/tel-01165056>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE : Sociétés, Politique et Santé Publique
SPÉCIALITÉ : Santé Publique, OPTION : Epidémiologie

Par **Mélanie PLAZY**

**Barrières à l'initiation des traitements
antirétroviraux : le cas d'une zone rurale de la région
du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud**

Sous la direction de : **François DABIS**
Co-directrice de thèse : **Rosemary DRAY-SPIRA**

Soutenue le 18 décembre 2014

Membres du jury

Annabel DESGREES DU LOU	DR IRD, Paris, France	Présidente
Matthias EGGER	PU, ISPM, Berne, Suisse	Rapporteur
Laurence MEYER	PU-PH, Paris, France	Rapporteur
Christian LAURENT	CR1 IRD, Montpellier, France	Examineur
François DABIS	PU-PH, Bordeaux, France	Directeur de thèse
Rosemary DRAY-SPIRA	CR1 Inserm, Paris, France	Co-directrice de thèse

Titre : Barrières à l'initiation des traitements antirétroviraux : le cas d'une zone rurale de la région du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud.

Résumé : Les traitements antirétroviraux (TARV) sont proposés à large échelle en Afrique sub-Saharienne depuis plus de dix ans, au départ destinés à contrôler la morbidité sévère des personnes à un stade avancé de l'infection à VIH. Les recommandations pour initier les TARV ont ensuite évolué à mesure que les études cliniques et épidémiologiques mettaient en évidence les bénéfices thérapeutiques et préventifs d'une initiation précoce des TARV. Des essais randomisés sont actuellement en cours en Afrique australe pour vérifier les bénéfices d'une approche universelle de dépistage et de traitement à des stades précoces de l'infection à VIH (approche « *Test and Treat* ») sur l'incidence du VIH en communauté. Cependant, la couverture antirétrovirale est encore loin d'être optimale au sud du Sahara, notamment en Afrique du Sud où 6,3 millions de personnes vivent avec le VIH. L'objectif de cette thèse est de comprendre quelles sont les barrières à l'initiation des TARV en nous intéressant à une zone rurale fortement touchée par le VIH au sein de la province sud-africaine du KwaZulu-Natal. Après avoir brièvement décrit le suivi des patients de l'entrée dans un large programme de soins VIH jusqu'à l'initiation des TARV, nous avons mesuré l'évolution des taux d'initiation des TARV suite à l'expansion des critères d'éligibilité dans ce programme. Nous avons ensuite identifié certaines barrières à l'initiation des TARV en croisant les données du programme de soins VIH à celles recueillies au sein d'une surveillance démographique. Les résultats de cette thèse permettent de mieux appréhender les questions relatives à l'accès aux TARV qui pourraient se poser avec une approche « *Test and Treat* ».

Mots clés : VIH, adultes, accès aux soins, traitement antirétroviral, Afrique du Sud, rural

Title: Barriers to antiretroviral treatment initiation: the case of a rural area in the KwaZulu-Natal region, South Africa.

Abstract: Antiretroviral treatments (ART) have been available in sub-Saharan Africa for more than ten years. Their use was initially targeted with the strict aim to control severe morbidity in individuals with an advanced HIV disease. International guidelines for initiating ART have subsequently evolved as clinical and epidemiological studies highlighted the therapeutic and preventive benefits of early ART initiation. Randomized trials are currently underway in several southern African countries to measure the benefits of the universal "Test and Treat" approach on HIV incidence in a community. However, ART coverage is still far from optimal in sub-Saharan Africa, especially in South Africa where 6.3 millions of individuals are living with HIV. We thus aimed to better understand what are the barriers to ART initiation by focusing on a rural area heavily affected by HIV in the province of KwaZulu-Natal, South Africa. We first briefly described the journey HIV-infected individuals embark on, from entry into a large HIV treatment and care programme to ART initiation. Then we measured the temporal evolutions of ART initiation rates according to the changes of clinical guidelines. We finally identified some barriers to ART initiation linking data from the HIV care programme with those from a demographic surveillance system. The results of this thesis will help to better understand the issues relative to access to ART that might arise with the universal "Test and Treat" approach, especially in South Africa.

Key words: HIV, adults, access to care, antiretroviral treatment, South Africa, rural

Equipe de recherche « VIH, cancer et santé globale dans les pays à ressources limitées »

Centre Inserm U897 « Epidémiologie et Biostatistiques »

ISPED (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement), Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex

"Access to treatment is a human right and not just a matter of giving pills to people."

Michel Sibidé, 2013

Remerciements

A mes Directeurs de thèse, Monsieur François Dabis et Madame Rosemary Dray-Spira, Merci beaucoup de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés. Merci pour votre confiance, pour vos encouragements ainsi que pour tous les précieux conseils que vous avez pu me transmettre et avec lesquels j'ai beaucoup appris tout au long de cette thèse malgré la distance géographique entre Mtubatuba, Paris et Bordeaux.

Aux membres du jury,

A Madame Annabel Desgrées du Loû, Merci beaucoup d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci aussi pour avoir accepté cet échange téléphonique début 2010, m'ayant finalement permis d'intégrer l'équipe de recherche dans laquelle j'ai effectué ma thèse, et merci enfin pour m'avoir par la suite accompagnée lors de mes premiers pas dans la recherche autour des questions sociales que peut poser l'infection à VIH, notamment dans les pays du Sud.

A Monsieur Matthias Egger et Madame Laurence Meyer, Merci d'avoir accepté d'apporter votre expertise afin de juger ce travail. Vos connaissances concernant l'utilisation de données provenant de larges cohortes de personnes vivant avec le VIH, que ce soit en Afrique ou en Europe, vont sans aucun doute m'apporter les éléments clefs pour continuer ma réflexion sur le sujet.

A Christian Laurent, Merci pour votre présence au sein de ce jury de thèse. Vos travaux défendant la recherche multidisciplinaire en santé publique, notamment dans les contextes africains, m'intéressent particulièrement.

Merci à l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) pour la bourse pré-doctorale qui m'a été accordée, ainsi qu'à l'Académie française pour la bourse de mobilité Zellidja qui m'a permis de financer quelques séjours sur le terrain de ma thèse, en Afrique du Sud. Merci aussi à l'équipe de Sidaction pour m'avoir offert l'opportunité de participer à l'Université des Jeunes Chercheurs 2011.

A toutes les personnes rencontrées lors de mes séjours en Afrique du Sud.

Thank you to Marie-Louise Newell and Deenan Pillay for welcoming me to the Africa Centre and for allowing me to work on the data collected within the research centre programmes. Rhana, thank you so much for facilitating my trips to Mtubatuba.

Thank you to all people with whom I collaborated while I was at the Africa Centre:

... to all the researchers and medical doctors from the Africa Centre, for all the discussions that helped me to better understand the research context and define my research questions.

... to Colin for your patience in helping me to better understand databases.

... to all the fieldworkers for showing me their work and answering my questions, and to all the patients and people who were interviewed and who accepted my presence.

Thank you to all the other people I have met at the Africa Centre:

... to the “Ilala family” and to the “expat people”: Jaffer, Lorna, Kat, Eri, Joseph, Stephen, Bronwyne, Christian, Joel, Collins, Eduan, Kevi and Terusha, Alex, Joanie and all the others who stayed for a few days or weeks. Thanks a lot guys for all the times we had together and for the multicultural dinners at Ilala or in Saint Lucia. I have such wonderful memories with you, remembering weekends travelling on the Southern African roads or searching for elephants and lions in the game park! Joseph, un merci spécial pour ton accueil lors de mes premiers pas sur les terres zouloues ; merci aussi pour les discussions passionnantes que nous avons pu avoir ensemble ainsi que pour ce partage d’expériences un peu extra-ordinaires ! For the “Mtuba group”: yeaap yeaap ☺

... to Maureen, because my time at Ilala would not have been the same without you. Ngiyabonga kakhulu for all the attention you gave us to feel good in that beautiful house. Thanks a lot for all your “morning smiles” that encouraged me to go to work, and thanks for all your “evening smiles” that welcomed me back to Ilala!

... to Natsayi, Janet, Suzette and Rene for being so nice to me!

... to my Zulu colleagues and friends: Lungile, Lindiwe, Sensile, Nonhlanhla, Deli, Bongiwe, Dumo, Thembi, Lungani, Lungile, Pumzile, Xholile, Nzuzo, Nompilo, Sbo, Bridget... Ngiyabonga kakhulu for all these moments we spent together, filled with laughter, simplicity and hugs! Thanks for all the coffee breaks while you were trying to teach me isiZulu, thanks a lot for helping me to discover your culture, especially for inviting me to come with you to traditional Zulu weddings, and of course, thanks so much for all those wonderful evenings we spent at Shisanyama!... and just because I really miss saying it: YEBOOOOOOO !!

A tous ceux qui, de France, m'ont accompagnée au cours de cette thèse.

Et tout d'abord, un immense merci à ma très chère Jo. C'est un peu grâce à toi que j'ai commencé cette thèse, et c'est avec tout ton soutien que je la termine ! Merci pour toute la confiance que tu m'accordes ainsi que pour le partage de tes expériences, tes connaissances, et pour tes nombreux conseils qui me guident depuis maintenant près de cinq ans. Merci pour toutes ces réflexions échangées sur ce qui nous fait vivre et nous anime chaque jour. Merci infiniment pour ta présence presque quotidienne même à des milliers de kilomètres ; merci pour ton écoute, pour ces clins d'œil complices, pour l'Amarula trinqué un soir par Skype, pour tous ces grains de folie partagés... Je pourrais en écrire des pages... alors encore une fois, Merci pour tout « grande sœur ispédienne » !

Un grand merci aussi à Julie et à Juan pour le partage de notre vie de thésards presque quotidien ainsi que pour votre présence et votre écoute à tout moment !

... Ma Ju, Merci pour ta douceur, pour ta simplicité, pour ces nombreux papotages et pour ces innombrables emails traversant les milliers de kilomètres qui nous séparaient. Merci aussi pour ta présence et ton soutien à tout moment, notamment lors de mes départs et retours d'Afrique du Sud et pour ton canapé lors de mes périodes de SDF'attitude ! Merci enfin pour tous ces moments extra-ispéd partagés en cet été 2014, et notamment les Caribous trinqués au Québec Café !

... Juan, Merci pour toute ton énergie et ta motivation que tu réussis à me transmettre même par écrit ou à l'aide de liens YouTube de musiques entraînantes permettant de retrouver la pêche à chaque instant ! Merci pour ces échanges réguliers autour de nos sujets de thèse ainsi que pour ces longues discussions Gmail quand l'un ou l'autre était sur le continent africain. Merci enfin pour les verres improvisés sur une terrasse bordelaise à refaire le monde ainsi que pour m'avoir fait découvrir la Bitoche !

Merci à mes amis du Master qui ont suivi de près mes aventures de thésarde à Bordeaux...

... Ma belle Marion, Merci pour tous ces moments partagés, des soirées sur les quais de Bordeaux aux vacances à Barcelone. Merci pour ta bonne humeur et pour savoir aussi bien alterner moments festifs et moments d'écoute attentive et de conseils !

... Mathieu, Merci beaucoup pour ta grande écoute et tes conseils lorsque je te confiais mes doutes de la thèse et du départ en « terre inconnue ». Merci pour tous ces moments passés ensemble, d'Ouest en Est, d'une plage de l'océan atlantique à un sommet des Alpes, sans oublier les nombreuses soirées à essayer de te battre à Agricola et cie !

Merci à toutes les autres personnes rencontrées à l'ISPED :

... à mes collègues de l'équipe VIH Afrique pour votre soutien. Un merci spécial à mes voisin(e)s de bureau pour vos sourires du matin, et plus particulièrement à Karen et Nathalie pour votre chaleureuse présence en cet été de rédaction. Merci aussi à Renaud pour les quelques pauses cafés-papotages et pour l'intérêt que tu portes à mes projets futurs. Merci à Patrice pour ces mails régulièrement échangés depuis le Cameroun et pour les soirées partagées à supporter tes équipes de foot favorites un soir de juin ! Merci à Sophie pour m'avoir fait connaître Peter Piot et ses captivantes aventures. Merci à Patricia pour ces belles soirées improvisées. Et merci à la nouvelle recrue, Delphine, pour ton enthousiasme et ta joie de vivre... je te souhaite de belles aventures sur les terres tasiennes sud-africaines !

... à Ludivine, Elodie, Alexandra, Gwenaëlle et Michaela pour tout le temps et l'aide que vous avez accordés à mes démarches administratives concernant mes demandes de bourses et les déplacements effectués au cours de cette thèse.

... à Evelyne et Coralie pour toute votre aide dans mes recherches biblios.

... à tous les doctorants, post-doctorants et ingénieurs pour la bonne humeur partagée, et plus particulièrement à Alex, Camille et Ana pour ces quelques soirées dans nos apparts respectifs où il fait souvent bon vivre !

... à l'ensemble de l'équipe pédagogique, pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes deux années de Master, et pour m'avoir permis de faire mes premiers pas dans l'enseignement. Merci plus particulièrement à Marthe-Aline pour ce partage d'expériences et toute la confiance que tu m'accordes depuis le début.

... et parce que l'ISPED est une grande famille, Merci aussi à Karine, Sandra et Angéline, pour ces revoyures post-ispédiennes régulières sur Bordeaux, Merci à Antho pour ces longues discussions qui pourraient ne jamais s'arrêter depuis le fin fond du Canada, et Merci à ma Lau pour toute ton amitié ainsi que pour ton canapé lors de mes passages à Paris !

Merci aussi aux amis rhônalpins, qui, bien loin de mes orientations professionnelles, ont été présents lors de ces trois années de thèse d'une façon ou d'une autre :

... à Tiphaine, à ma So, à Clem et à Claire, les copines du lycée. Tiphaine, merci particulièrement pour ce partage de la soif d'aventures et de voyages, des auberges de jeunesse en Irlande aux « campings enfance » des réserves sud-africaines hébergeant des éléphants !

... à mes amis « les Schtroumpfs », et plus particulièrement à ma belle Elo. Même si nous ne nous écrivons pas beaucoup, je sais à quel point l'amitié qui nous unit est grande !

... et à toi, l'autre « Mel de Lyon exilée à l'Ouest », pour ces retrouvailles bordelaises et tous ces moments passés ensemble m'ayant permis de faire des breaks dans l'écriture de la thèse !

Merci à Sandy, pour cette rencontre un peu improbable en ce début de troisième année de thèse...
Thank you so much for all the wonderful time we spent together; it helped me a lot to disconnect while I was writing my PhD thesis! 非常感謝 !!!

Merci à la nouvelle technologie :

... au site LeBonCoin qui m'a à chaque fois aidée tant bien que mal à trouver des logements temporaires lors de mes retours en France.

... aux créateurs de Skype et à tous ceux qui l'auront fait vivre (notamment mes grand-mères !).

Enfin, Merci infiniment à ma famille :

... à mes frères et sœur pour votre soutien et votre présence si importante malgré la distance.

... à mes parents pour m'avoir encouragée et soutenue lors de mes « évasions » dans le domaine de la recherche en santé publique, tout d'abord à Bordeaux, puis en Afrique du Sud. Merci aussi pour ces quelques instants partagés sur ces routes lointaines. Merci surtout pour m'avoir offert cette vie prônant le luxe de la simplicité, du partage et du vivre ensemble.

Avec toutes mes pensées pour Nelson Rolihlahla Mandela

Aujourd'hui, cela fait un peu plus d'une vingtaine d'années que l'Apartheid a été aboli en Afrique du Sud. Un peu plus d'une vingtaine d'années que des personnes de différentes couleurs de peau peuvent être voisines et marcher sur une même route sans craindre l'oppression.

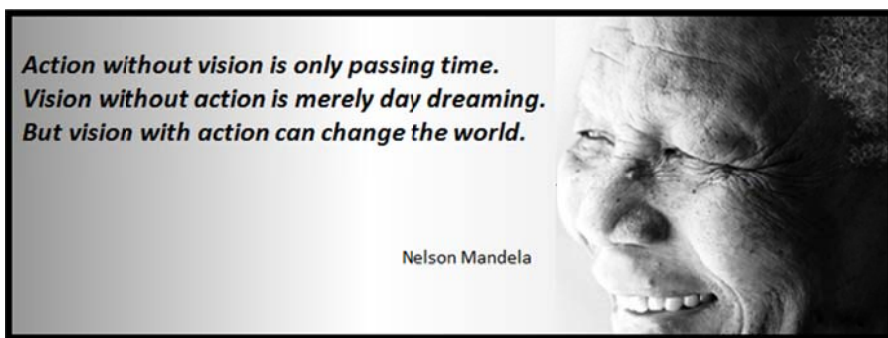
Parce qu'il y a vingt ans, les expériences que j'ai vécues en Afrique du Sud auraient été sûrement bien différentes, j'aimerais dire un grand Merci en hommage à ce grand Homme.

Merci pour avoir participé à ce « long chemin vers la liberté », et avoir accepté de « faire la paix avec l'ennemi ».

Merci aussi pour cet engagement dans la lutte contre le VIH/Sida au cours de ces premières années du 21^{ème} siècle.

Merci pour toutes ces valeurs transmises.

Parce que...



... let's do it!



Executive summary

Barriers to antiretroviral treatment initiation : The case of a rural area in the KwaZulu-Natal region, South Africa.

I. Introduction

I.1 HIV epidemiology in sub-Saharan Africa and in South Africa

Sub-Saharan Africa is the region most affected by the HIV (Human Immunodeficiency Virus) epidemic worldwide. In 2013, an estimated 25 million people were living with HIV in this region, that is to say more than 70% of the global HIV-infected population. The HIV epidemic is generalized in almost all sub-Saharan African countries, with however important intra-continent geographical differences: while HIV prevalence rates are comprised between 1% and 5% in West African countries, Southern Africa carries the greatest burden of HIV infection with HIV prevalence rates in the general population estimated at >15% in several countries.

South Africa is one of these high HIV prevalence countries, with a national HIV prevalence rate among adults estimated at almost 18% in 2012, with approximately 6,3 millions of people living with HIV countrywide. HIV prevalence rates also vary according to provinces, from 16.9% in the Western Cape to 37.4% in KwaZulu-Natal among pregnant women in 2012.

This epidemiological situation has been improving over the years, with HIV incidence rates and HIV-related mortality dramatically decreasing since 2005 in sub-Saharan Africa and more particularly in South Africa. Such improvements are the result of massive international and national efforts, both political and financial, for promoting HIV prevention (use of condoms, reduction of number of sexual partner, voluntary medical male circumcision, pre-exposure prophylaxis...) as well as for increasing access to antiretroviral treatment (ART).

I.2 Towards universal access to HIV and ART care in sub-Saharan Africa

Triple combination therapy (ART) was discovered in 1996 and it has completely changed the destiny of people living with HIV. Especially, when, some years later, the fight against HIV/AIDS was confirmed as a priority on the international health agenda, and was included as one of the Millennium Development Goals.

The use of ART for HIV-infected people has been guided by clinical eligibility criteria. In 2002, the first recommendations by the World Health Organization (WHO) were that ART should be initiated in all individuals with an advanced HIV disease (with a CD4 count ≤ 200 cells/ μ L or an AIDS clinical stage) in order to control severe morbidity. The implementation of this recommendation in the field was a lengthy process, especially in sub-Saharan Africa where the majority of countries are resource-limited. ART was finally made largely available in most of countries, including South Africa, in 2004, further to a dramatic decrease in the prices of medications and the creation of several international financial support mechanisms (especially the Global Fund and the PEPFAR). Thus, in 2012, about 7 millions of people were on ART in sub-Saharan Africa (versus 500,000 in 2004).

Over the past decade, research has shown that the benefits of ART were further improved if treatment was initiated at an earlier stage in the course of the infection. Several studies showed indeed that ART, by decreasing viral load, could significantly reduce the risk of transmitting HIV to uninfected sexual partner (Attia et al, 2009; Donnell et al, 2010; Cohen et al, 2011). International guidelines for initiating ART have subsequently evolved, taking into account the benefits of early ART initiation on people's health and on onwards risk of HIV transmission. The most recent WHO recommendations published in 2013 are to treat all HIV-infected people with a CD4 \leq 500 cells/ μ L; note that they have not been put into practice on large scale in sub-Saharan Africa yet.

In South Africa, the national ART guidelines are likely to adopt this CD4 \leq 500 cells/ μ L ART eligibility threshold starting from January 2015. However, even though the number of people who initiated ART has significantly increased over the past years, ART coverage is still sub-optimal countrywide: in 2012, it was estimated that about 20% of people eligible for ART were not on ART, and these estimations are based on the 2010 WHO recommendations (i.e. CD4 \leq 350 cells/ μ L).

In this context of sub-optimal ART coverage, and of international and South African recommendations to treat more and more people earlier and earlier, it is critical to understand the barriers to ART initiation.

I.3 Barriers to ART initiation after an HIV diagnosis in sub-Saharan Africa

Studies on barriers to ART initiation differ according to whether the focus is on ART-eligible or not eligible individuals, or according to the time period investigated between HIV diagnosis and ART initiation. This "pre-ART period" is usually described into three stages: i/ Stage 1. From HIV diagnosis to entry into HIV care; ii/ Stage 2. From entry into HIV care to ART eligibility; iii/ Stage 3. From ART eligibility to ART initiation. People who are eligible for ART at their first CD4 measure at entry into care will directly go from the first to the third step of the pre-ART care cascade.

We conducted a systematic literature review on retention in HIV care during the pre-ART period in sub-Saharan Africa¹. We focused specifically on the stage 2 of the pre-ART care cascade, that is to say on individuals who entered HIV care without being eligible for ART (the two other stages have been largely covered in three others literature reviews (Rosen et al, 2011; Kranzer et al, 2012; Mugglin et al, 2012). We searched the Medline (via Pubmed), Scopus and Web of Science databases, as well as screened the abstracts of major HIV conferences (CROI, IAS and ICASA) that took place between 2011 and 2013.

Our review exercise first highlighted the paucity of literature between entry into HIV care and ART eligibility. It also showed that many individuals were lost-to-follow-up during this specific period, with attrition rates that significantly varied according to the setting. Most common barriers to access to and retention in pre-ART HIV care were being a man, being young (<30 years old) and having tuberculosis symptoms. Other barriers, such as distance to clinic, employment or education level, were also identified but differed according to studies.

¹ Plazy M, Orne-Gliemann J, Dabis F, Dray-Spira R. Retention in pre-antiretroviral care before eligibility in sub-Saharan Africa: systematic review of the literature. (*submitted*)

II. Justification and Objectives of the PhD thesis

II.1 Justification

In the context of international guidelines moving forward treating people at early stages of the HIV infection, antiretroviral coverage is far from optimal in sub-Saharan Africa. Nevertheless, when I began my PhD in 2011, very few papers had been published on access to and retention in HIV and ART care in this region, and especially in South Africa, one of the countries the most affected by HIV in the world. ART has become freely available in HIV programme since 2004 countrywide; however, despite a rapid increase of antiretroviral coverage, about 20% of ART eligible adults were not on ART in 2012 within the country.

Further, the secondary benefits of ART in terms of HIV prevention at population level are being explored in several studies in Southern Africa. In 2012 within the KwaZulu-Natal region the ANRS 12249 TasP (*Treatment as Prevention*) trial was initiated, with both my PhD Directors being part of the trial Steering Committee. This trial aims at demonstrating the impact of a *Test and Treat* strategy, composed of 6-monthly home-based HIV testing rounds and a very early ART proposed to all HIV infected individuals whatever their clinical and biological status, on HIV incidence at the community level. The trial takes place in the Hlabisa sub-district.

If Universal Test and Treat (UTT) strategies prove acceptable and feasible, and are brought up to scale, all people who live with HIV will be encouraged to initiate ART. The impact of such changes in ART policy and programmes is yet unknown. A precise understanding of the levels of access to HIV and ART care, of the barriers to ART initiation before testing this UTT strategy within a large population of the Hlabisa sub-district will allow i/ health authorities of the KwaZulu-Natal region to be informed about evolution and specificities of access to HIV care, and ii/ for ANRS 12249 TasP trial investigators to better understand the context in terms of access to HIV and ART care within the sub-district with possible field implications for the study. The ultimate goal of this thesis is to highlight questions that can be asked with the suggestion of an ART initiation earlier and earlier as suggested with the UTT strategy.

II.2 Objectives

The general objective of this PhD thesis is to understand barriers to ART initiation in adults living within the Hlabisa sub-district, a rural region of KwaZulu-Natal, South Africa.

The specific objectives are

- To describe the journey individuals embark on from entry into an HIV treatment and care programme to ART initiation.
- To measure evolution of ART initiation rates according to the temporal change of guidelines for initiating ART in this programme.
- To investigate socio-demographic and economic barriers to ART initiation, at individual and household levels in this region.

III. Context

III.1 Organization of the research in the Hlabisa sub-district

The Hlabisa sub-district is situated in the uMkhanyakude district, in the North-East of the KwaZulu-Natal region (*Figure i-a*). This sub-district, where about 228 000 individuals live, is mainly rural, with very scattered houses except within the KwaMsane township. Population density is comprised between 20 and 3000 ind/km². According to the last Census (2011), it is one of the poorest regions in South Africa.

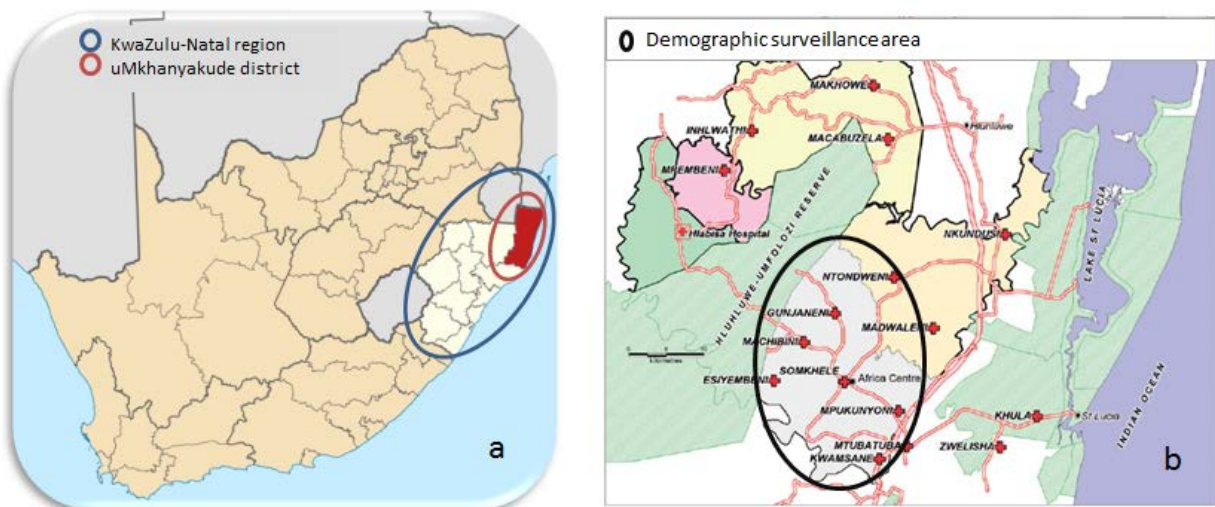


Figure i. Maps

(a) South Africa with the KwaZulu-Natal region and the uMkhanyakude district.

(b) The demographic surveillance area and the clinics of the HIV programme within the Hlabisa sub-district.

The Africa Centre for Health and Population Studies is located within this Hlabisa sub-district. One of the most important activities of this research center has been, since 2000, the conduct of health and demographic surveillance within a sub-part of the district (*Figure i-b*): the Demographic Surveillance Area, of 438 km² in size, includes a population of about 85 000 individuals in 11 000 households. The population is almost exclusively Zulu-speaking.

Until 2012, socio-demographic and economic data at both household and individual level were collected twice per year (and this has been expended three times per year since 2012). All the collected data is then saved in the ACDIS (Africa Centre Demographic Information System) database maintained at the Africa Centre. For more information about this demographic surveillance, see Tanser et al, *Int J Epidemiol*, 2008, and the Africa Centre website².

² Africa Centre website with information about the health and demographic surveillance : <http://www.africacentre.ac.za/Default.aspx?tabid=69>

III.2 The Hlabisa HIV treatment and care programme

The decentralized Hlabisa HIV treatment and care has been implemented by the Department of Health, with the support of the Africa Centre, since 2004. The local HIV prevalence was estimated in 2011 at 29% among people aged of 15-49 years old. The Hlabisa HIV programme is operational in the 17 primary health care clinics (*Figure i.b*), and is largely nurse- and counsellor-led. People can access HIV care for rapid HIV testing and counselling any time and receive ART for free if they are eligible. Blood samples are immediately taken from people who test HIV-positive on rapid test at the clinic and are sent to the local laboratory at Hlabisa district hospital for CD4 testing, with results available at the clinic-level within one week.

ART eligibility in South Africa is largely assessed on the basis of CD4 count. National guidelines for ART eligibility have changed over the past years: CD4 ≤ 200 cells/ μ L or advanced disease until April 2010 (period 1); expansion to CD4 ≤ 350 cells/ μ L for people with tuberculosis (TB) and pregnant women from April 2010 (period 2); and further expansion to all adults with CD4 ≤ 350 cells/ μ L and those with drug-resistant TB from August 2011 as per the 2010 WHO guidelines (period 3). Finally, since April 2013, ART has been recommended for all pregnant women and TB co-infected individuals whatever the CD4 cell count.

Before initiating ART, eligible patients are meant to attend three education sessions within a two-week period during which they are also further assessed clinically. Individuals not yet eligible for ART are encouraged to return to the clinic for subsequent monitoring, after one year if CD4 > 500 cells/ μ L and after six months if CD4 ≤ 500 cells/ μ L. During the 2004-2013 period, the Africa Centre developed and maintained the ARTEMIS database, to document the clinical and laboratory data routinely collected at each new CD4 measure since the first CD4 count, for both ART-eligible and not-yet ART eligible individuals, in the 17 clinics implementing the HIV programme.

More than 59 243 individuals ≥ 16 years old entered the HIV Hlabisa programme between the 1st of August 2004 and the 16th of January 2014 (> 7000 people per year since 2007). Among them, 26 469 individuals initiated ART.

IV. Methods and results

During my 3-year PhD, I was able to spend several months per year over a total period of 13 months at the Africa Centre. I analyzed data maintained by the Africa Centre, both from the HIV Hlabisa programme and the demographic surveillance. I was also able to participate in various research activities at the centre, meet other researchers and accompany fieldworkers for better understanding the research context.

IV.1 From entry to the Hlabisa HIV programme to ART initiation (published) ³

Background: For individuals to initiate ART as soon as they are eligible, it is important for them to be retained in HIV care during all the pre-ART period. However, few studies have described the entire period between HIV diagnosis and ART initiation.

³ Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Tropical Medicine and International Health*. 2014; 19(6):680-689

Objective: To describe the journey individuals embark on from entry into an HIV treatment and care programme to ART initiation.

Data used: ARTEMIS database from the HIV Hlabisa programme.

Study population: All individuals ≥ 16 years old who entered the HIV Hlabisa programme between the 1st of Jan 2007 and the 31st of Dec 2011 were included and followed until the 1st of June 2013. Individuals were excluded if they were transferred in from outside the Hlabisa programme, if information on sex or age was missing, or if ART initiation and mortality dates preceded the date of the first CD4 measure registered within the programme.

Note: for this analysis and the subsequent ones, *entry into HIV care* was defined as the date of the first CD4 measurement ; information on mortality was collected through clinic data and through a linkage with the National Population Register performed in October 2011

Statistical analysis: After describing the patient journey from entry within the Hlabisa HIV programme to ART initiation, we then conducted a Cox regression for understanding factors associated with ART initiation since ART eligibility. We conducted several sensitivity analyses making various assumptions on the eligibility criteria as pregnancy and co-infected TB were not reported before ART initiation. All analyses were censored for death.

Results: Overall, 28,915 adults entered the HIV programme between Jan 1, 2007 and Dec 31, 2011. Among them, 1 167 adults were excluded. On the 37 749 adults included in this analysis, almost 72% were women. Among them, nearly half (46.9%) met the CD4 criteria for treatment eligibility at programme entry. Among the 20,039 individuals not yet ART-eligible at entry, only 62.5% were retained in care with at least one further CD4 measurement, of whom 6,688 subsequently became ART-eligible. Overall, 65.5% of the 24,398 ART-eligible individuals initiated ART over the study period. Individuals who became eligible for ART during follow up in HIV care were significantly more likely to initiate ART than those eligible at programme entry (72.6% vs 62.9%, adjusted Hazard Ratio=1.46; 95% CI [1.41-1.51]), adjusting for sex, age, year and CD4 count at eligibility. ART initiation was also more likely in women, in older individuals (≥ 25 years old) and in patients with low CD4 count ($p < 0.001$ for all associations).

Conclusion: In this rural programme, many individuals access HIV care but continuation of care remains challenging for both ART eligible and not-yet eligible people, especially in men and younger adults. Among eligible people, ART initiation is also more likely in those engaged in care prior to eligibility than in those entering HIV care only late in their HIV disease. Interventions aimed at improving retention in HIV care should target the first clinic visit, whether people are eligible for ART or not.

IV.2 Temporal evolution of ART initiation rates according to change of guidelines (in preparation) ⁴

Background: We have previously observed that rates of ART initiation were far from optimal within the Hlabisa sub-district between 2007 and 2011. In the context of international guidelines moving forward treating people at early stages of the HIV infection, we do not know what is the impact of recommendations changes on time to ART initiation.

⁴ Plazy M, Dabis F, Naidu K, Orne-Gliemann, Barnighausen T, Dray-Spira R. Change of treatment guidelines and evolution of ART initiation in rural South Africa. (in preparation)

Objective: To measure evolution of ART initiation rates according to the temporal change of guidelines for initiating ART in this programme.

Data used: ARTEMIS database from the HIV Hlabisa programme.

Study population: All individuals ≥ 16 years old who entered the HIV Hlabisa programme between the 1st of Jan 2007 and the 15th of Sep 2012 were included. Individuals were excluded if they were transferred in from outside the Hlabisa programme, if information on sex or first clinic visit was missing, or if first CD4 count measure was unknown.

Statistical analysis: Three groups of individuals were considered: i/ men, ii/ women of childbearing age (< 40 years old), iii/ older women. All analyses were conducted separately in each of these three groups and additionally stratified according to baseline CD4 count level (0-200 cells/ μ L and 201-350 cells/ μ L). Entry period was categorized according to the changes in ART eligibility criteria over time (see III.2 section). Rates of ART initiation within the three months following entry in the programme were compared across these three entry periods using logistic regression models adjusted for age. Individuals who died before ART initiation and within the three months considered were excluded.

Results: In included individuals with CD4 count between ≤ 200 cells/ μ L, overall rates of ART initiation were 53.8% among the 5,709 men, 48.8% among the 6,743 women < 40 years old and 57.4% among the 2,017 women ≥ 40 years old; after adjustment for age, the odds of ART initiation did not differ neither during period 2 compared to period 1 nor during period 3 compared to period 1. In included individuals with CD4 count comprised between 201 and 350 cells/ μ L, rates of ART initiation significantly increased over time in the three groups but at a different pace: in women of childbearing age, ART initiation rates increased during the three periods (from 6.0% to 20.0% and to 39.6%, $p < 0.001$) whereas in men and in women ≥ 40 years old, ART initiation rates slightly increased between period 1 and period 2 (from 6.9% to 10.3% and from 6.9% to 8.4%, respectively) but they dramatically increased during period 3 (to 41.8% and 41.7%, respectively; $p < 0.001$ for both groups).

Conclusion: Rates of ART initiation significantly increased in individuals newly eligible for ART after ART eligibility criteria expansion without decreasing in individuals with advanced disease; however, these rates of ART initiation remained low within three months of programme entry. As treating people earlier and earlier will considerably increase the number of HIV-infected people eligible for ART and will thus require increasing HIV clinic capacities, it will be crucial to intensify efforts in order to rapidly maximize the chance of ART initiation after accessing an HIV programme in all individuals eligible for ART, whether they are at an advanced stage of HIV infection or not.

IV.3 Socio-demographic and economic barriers to ART initiation (submitted) ⁵

Background: Although ART has been freely available since 2004, our results showed that rates of ART initiation were far from optimal in the Hlabisa sub-district. However, socio-demographic and economic barriers to ART initiation have not been studied in detail.

Objective: To investigate socio-demographic and economic barriers to ART initiation, at individual and household levels in this region.

Data used: ARTEMIS database from the HIV Hlabisa programme and ACDIS data from the demographic surveillance.

⁵ Plazy M, Newell ML, Orne-Gliemann J, Naidu K, Dabis F, Dray-Spira R. Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. (*submitted*)

Study population: All adults ≥ 16 years living within the socio-demographic surveillance area (DSA) and who accessed the local HIV programme between 2007-2011 were included. Individuals were excluded if sex was unknown, if they were transferred in from another programme, if data from the surveillance system was collected >18 months prior to entry in the HIV programme, if date of CD4 measurement was posterior to date of death or if age, economic status or distance to the nearest clinic data were missing (each of these variables contained less than 1.5% of missing data).

Statistical analysis: Treatment eligibility has been largely assessed on the basis of CD4 count; as TB diagnosis was not recorded, ART eligibility was defined as CD4 ≤ 200 cells/ μL for all subjects until April 2010, CD4 ≤ 350 cells/ μL for pregnant women from April 2010 and CD4 ≤ 350 cells/ μL for all subjects from August 2011. Individual and household factors associated with ART initiation within three months of ART eligibility were investigated using multivariable logistic regression stratified by sex and after exclusion of individuals who died before initiating ART.

Results: Of the 797 men and 1,598 women initially included, 8% and 5.5% respectively died before ART initiation and were excluded from further analysis. Of the remaining 733 men and 1,510 women, 68.2% and 60.2% respectively initiated ART ≤ 3 months after reaching eligibility ($p=0.34$ after adjustment for CD4 cells count). For men, factors associated with higher ART initiation were being member of a household located <2 km from the nearest HIV clinic (75.4% versus 64.0% if ≥ 2 km; adjusted Odd-Ratio (aOR) = 1.52; 95% Confidence Interval (95% CI) = 1.06-2.19) and being resident in the DSA at the time of ART eligibility (70.9% versus 61.5% if no resident; aOR = 1.53; 95% CI = 1.07-2.20). In women, ART initiation was more likely in those not pregnant (64.4% versus 43.4% in pregnant ones; aOR = 1.72; 95% CI = 1.28-2.31), in members of a household where ≥ 1 person was on ART (65.4% versus 59.1% if nobody on ART; aOR = 1.41; 95% CI = 1.05-1.89) and in those with a medium or high wealth index (61.4% versus 54.2% if low wealth index; aOR = 1.38; 95% CI = 1.04-1.86).

Conclusion: In this rural South African setting, barriers to ART initiation were mostly of logistical order in men and socio-economic in women. Supportive individual and household-level interventions should be developed to guarantee rapid ART initiation taking account gender specificities.

V. Discussion and conclusion

V.1 Synthesis of barriers to ART initiation within the Hlabisa sub-district

The research conducted during my PhD showed that, even if many people accessed the HIV treatment and care programme of the Hlabisa sub-district, a noteworthy proportion was not retained in HIV care until ART initiation. Barriers to ART initiation varied according to sex and were mostly of logistical order in men and socio-economic in women. These results suggest that people who live with HIV would need individualized counseling and support, adapted to their specific situation.

The analysis of routine data from a large HIV programme database enabled us to document access to HIV care with limited selection bias. As deaths, migrations and transfers are not always reported to clinics, our estimations of ART initiation rates may have been underestimated. The linkage with a second database from the demographic surveillance area contributed to better inform deaths and migrations within the study of barriers to ART initiation. Another limitation of the database used is that we do not know whether people came back to clinic for receiving their CD4 test results and knowing their ART eligibility status; thus, study of barriers to ART initiation may be biased if these factors associated with receiving CD4 test results differed from those associated with ART initiation.

V.2 Interventions to increase access to HIV and ART care in sub-Saharan Africa

It has been suggested that developing a combination of intervention adapted to each context according to the needs and the economic and programmatic possibilities could increase access to HIV and ART care. At the health care system, a certain number of interventions have been investigated in sub-Saharan contexts: decentralization and integration of HIV activities within tuberculosis and antenatal services, task-shifting of HIV care duties from medical doctors to nurses, home-based HIV care and the use of the CD4 point-of-care technology. At individual and community level, interventions that could be considered are: personalized HIV post-test counseling taking into account level of autonomy (education/professional activity) and couple relationship, further involvement of community health workers, and use of mobile phone as appointments reminders.

V.3 Towards a “Test and Treat” strategy: challenges to its field implementation

In 2014, the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) established new ambitious targets for the next five years: “by 2020, 90% of all people living with HIV will know their HIV status, 90% of all people with diagnosed HIV infection will receive sustained ART, 90% of all people receiving ART will have durable viral suppression”. In the same time, the South African government announced in July 2014 that ART eligibility criteria will follow the 2013 WHO guidelines (CD4 \leq 500 cells/ μ L) from January 2015 ⁶.

Moreover, four community randomized trials are currently ongoing in sub-Saharan Africa to directly measure impact of early treatment on HIV incidence (ANRS 12249 TasP in South Africa; HPTN 071 PopART in Zambia and South Africa; SEARCH in Kenya and Uganda; CDC BCPP in Botswana). The first phases of these trials will inform about feasibility and acceptability of a *UTT* strategy proposed at the community level: home-based HIV test, regular repeat of this HIV-test for people tested HIV-negative, early linkage to clinics for people diagnosed HIV-positive, early initiation of ART and adherence. Some preliminary results from the ANRS 12249 TasP trial, conducted within the Hlabisa sub-district, were presented at the last International AIDS Conference in Melbourne, Australia, in July 2014. They suggested that home-based HIV testing and repeat HIV testing are highly acceptable (>80%) in this rural area. However, rates of linkage to clinics within six months of HIV diagnosis were not yet optimal, though improving (<50%). Preliminary results also suggested that once people enter HIV care, ART initiation rates are high, and especially among individual with CD4 >350 cells/ μ L in the intervention arm where ART initiation is proposed whatever the clinical and biological stage of the HIV infection (>80% of ART initiation). I have been personally involved in the team working on these data concerning access to and retention in HIV and ART care within the ANRS 12249 TasP trial and we are currently developing interventions that may increase linkage to clinics. Indeed, these early results suggest that this *UTT* strategy will require increasing efforts in the short as well as long term periods for developing, implementing and evaluating combinations of interventions at the different steps of the HIV care cascade in order for all individuals living with HIV to access HIV and ART care and become rapidly viral suppressed.

⁶ http://www.southafrica.info/about/health/aids-230714.htm#.VD-2hEtz_Fs

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES	4
LISTE DES TABLEUX.....	5
LISTE DES FIGURES.....	6
VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	7
I. INTRODUCTION GENERALE.....	9
I.1 AMPLEUR DE L'ÉPIDÉMIE DE VIH EN AFRIQUE.....	10
I.1.1 <i>Epidémiologie du VIH en Afrique sub-Saharienne</i>	<i>10</i>
I.1.2 <i>Epidémiologie du VIH en Afrique du Sud.....</i>	<i>12</i>
I.2 VERS UN ACCES UNIVERSEL AUX SOINS VIH EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE.....	16
I.2.1 <i>Le traitement antirétroviral : de la révolution thérapeutique à la prévention</i>	<i>16</i>
I.2.2 <i>Accès aux antirétroviraux en Afrique sub-Saharienne.....</i>	<i>20</i>
I.2.3 <i>Accès aux antirétroviraux en Afrique du Sud.....</i>	<i>24</i>
I.3 BARRIERES A L'INITIATION DES TARV APRES UN DIAGNOSTIC DE SEROPOSITIVITE AU VIH EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE.....	29
I.3.1 <i>Le concept de la cascade de soins VIH pré-TARV.....</i>	<i>29</i>
I.3.2 <i>Barrières à chaque étape de la cascade de soins VIH pré-TARV : Etat de la littérature</i>	<i>31</i>
II. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE	40
II.1 JUSTIFICATION DE LA THESE	41
II.2 OBJECTIFS DE LA THESE.....	43
II.2.1 <i>Objectif général</i>	<i>43</i>
II.2.2 <i>Objectifs spécifiques</i>	<i>43</i>
III. CONTEXTE DE LA RECHERCHE DANS LE SOUS-DISTRICT DE HLABISA	44
III.1 ORGANISATION DE LA RECHERCHE DANS LE SOUS-DISTRICT DE HLABISA.....	45
III.1.1 <i>Présentation générale du sous-district de Hlabisa</i>	<i>45</i>
III.1.2 <i>L'Africa Centre for Health and Population Studies</i>	<i>47</i>
III.1.3 <i>La surveillance démographique</i>	<i>47</i>
III.2 ÉPIDÉMOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DU VIH DANS LE SOUS-DISTRICT DE HLABISA	50
III.2.1 <i>Epidémiologie du VIH dans le sous-district de Hlabisa</i>	<i>50</i>
III.2.2 <i>Programme de soins et traitements VIH de Hlabisa</i>	<i>50</i>
III.2.3 <i>Evolution de l'utilisation du programme de santé et de la couverture antirétrovirale</i>	<i>54</i>
III.2.4 <i>Impact des TARV sur la santé des populations dans la région</i>	<i>55</i>

IV.	DE L'ENTREE DANS LE PROGRAMME VIH DE HLA BISA A L'INITIATION DES TARV	58
IV.1	INTRODUCTION.....	59
IV.2	OBJECTIF.....	59
IV.3	METHODE	60
IV.3.1	<i>Base de données utilisée</i>	<i>60</i>
IV.3.2	<i>Population d'étude.....</i>	<i>60</i>
IV.3.3	<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>60</i>
IV.4	RESULTATS	61
IV.4.1	<i>Sélection de la population.....</i>	<i>61</i>
IV.4.2	<i>Description des patients à l'inclusion.....</i>	<i>62</i>
IV.4.3	<i>Suivi des patients de l'entrée dans le programme VIH jusqu'à l'initiation des TARV.....</i>	<i>63</i>
IV.4.4	<i>Décès avant l'initiation des TARV</i>	<i>64</i>
IV.4.5	<i>Facteurs associés à l'initiation des TARV depuis la date d'éligibilité</i>	<i>65</i>
IV.5	DISCUSSION.....	68
V.	EVOLUTION TEMPORELLE DES TAUX D'INITIATION DES TARV EN FONCTION DES CHANGEMENTS DES RECOMMANDATIONS	72
V.1	INTRODUCTION.....	73
V.2	OBJECTIF.....	73
V.3	METHODE	73
V.3.1	<i>Base de données utilisée</i>	<i>73</i>
V.3.2	<i>Population d'étude.....</i>	<i>74</i>
V.3.3	<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>74</i>
V.4	RESULTATS	75
V.4.1	<i>Population d'étude.....</i>	<i>75</i>
V.4.2	<i>Evolution des taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme VIH.....</i>	<i>76</i>
V.5	DISCUSSION.....	79
VI.	BARRIERES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET ECONOMIQUES A L'INITIATION DES TARV	83
VI.1	INTRODUCTION.....	84
VI.2	OBJECTIF.....	84
VI.3	METHODE	85
VI.3.1	<i>Bases de données utilisées.....</i>	<i>85</i>
VI.3.2	<i>Population d'étude.....</i>	<i>85</i>
VI.3.3	<i>Variables d'intérêt.....</i>	<i>85</i>
VI.3.4	<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>86</i>
VI.4	RESULTATS	87

VI.4.1	<i>Sélection de la population.....</i>	87
VI.4.2	<i>Description des patients à l'inclusion.....</i>	88
VI.4.3	<i>Décès avant l'initiation des TARV</i>	90
VI.4.4	<i>Facteurs associés à l'initiation des TARV dans les trois mois après l'éligibilité</i>	92
VI.5	DISCUSSION.....	96
VII.	DISCUSSION GENERALE.....	100
VII.1	SYNTHESE : L'ETUDE DES BARRIERES A L'INITIATION DES TARV DANS UNE ZONE RURALE DU KWAZULU-NATAL	101
VII.1.1	<i>Résultats principaux.....</i>	101
VII.1.2	<i>Mise en perspective avec la littérature</i>	102
VII.1.3	<i>Forces et limites de la nature des données recueillies</i>	103
VII.1.4	<i>Observations de terrain.....</i>	105
VII.1.5	<i>Défis plus généraux posés par l'étude de la cascade des soins pré-TARV.....</i>	106
VII.2	QUELLES INTERVENTIONS POUR AMELIORER L'ACCES AUX SOINS VIH ET AU TARV EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE ?	111
VII.2.1	<i>A l'échelle du système de santé</i>	111
VII.2.2	<i>A l'échelle de l'individu et de sa communauté</i>	113
VII.3	VERS UNE STRATEGIE « TEST AND TREAT » : DEFIS QUANT A SA MISE EN ŒUVRE SUR LE TERRAIN.....	117
VII.3.1	<i>Dernières recommandations et derniers objectifs d'une initiation précoce des TARV</i>	117
VII.3.2	<i>Quelle faisabilité et acceptabilité de cette stratégie sur le terrain ?</i>	118
VII.3.3	<i>La stratégie « Test and Treat » : à quel prix ?</i>	124
VII.3.4	<i>Conclusion sur la mise en place de la stratégie « Test and Treat » sur le terrain</i>	129
VIII.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	130
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	133
	ANNEXES.....	147
Annexe 1.	Article "Retention in care prior to antiretroviral treatment eligibility in sub-Saharan Africa: Systematic review of the literature" (<i>article soumis</i>)	I
Annexe 2.	Article "Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa" (<i>article publié</i>).....	XXI
Annexe 3.	Article "Change of treatment guidelines and evolution of ART initiation in rural South Africa" (<i>article en préparation</i>).....	XXXII
Annexe 4.	Article "Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa" (<i>article soumis</i>)	XLVI

Liste des acronymes

Généraux

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (France)

OMS (*WHO* en anglais) : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA (*UNAIDS* en anglais) : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida

PEPFAR (*President's Emergency Plan for AIDS Relief*) : Plan d'aide d'urgence américain de lutte contre le VIH/Sida à l'étranger

PTME (*PMTCT* en anglais) : Prévention de la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant

SIDA (*AIDS* en anglais) : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

TAC : Treatment Action Campaign

TARV : Traitements antirétroviraux

UNGASS : Session Spéciale de l'Assemblée Générale des Nations Unies

VIH (*HIV* en anglais) : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Parties statistiques

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95 %

IIQ : Intervalle Interquartile

RCa : Rapport de Côtes ajusté

RRa : Risque Relatif ajusté

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus à la première mesure de CD4, stratifié selon le sexe. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011 (N=37 749).	62
Tableau 2. Facteurs associés à l'initiation des TARV depuis l'éligibilité définie d'après les taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2013 (N=24 398).	66
Tableau 3. Analyses de sensibilité de l'initiation des TARV depuis l'éligibilité en fonction des définitions pour définir l'éligibilité basées sur les taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2013.	67
Tableau 4. Description des individus inclus en fonction de la période d'entrée. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.	76
Tableau 5. Initiation des TARV en fonction de la période d'entrée chez les hommes, les femmes <40 ans et les femmes ≥40 ans. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.	78
Tableau 6. Description des caractéristiques individuelles parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) inclus et éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.	89
Tableau 7. Description des caractéristiques à l'échelle du foyer parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) inclus et éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.	90
Tableau 8. Décès avant d'initier les TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme en fonction des caractéristiques individuelles et du foyer parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) éligibles aux TARV. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.	91
Tableau 9. Initiation des TARV en fonction des caractéristiques individuelles et à l'échelle du foyer chez les hommes éligibles à l'entrée dans le programme (N=733). Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.	93
Tableau 10. Initiation des TARV en fonction des caractéristiques individuelles et à l'échelle du foyer chez les femmes éligibles à l'entrée dans le programme (N=1 510). Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.	95
Tableau 11. Synthèses des principaux essais randomisés portant sur la mise en place du traitement antirétroviral proposé très précocement en Afrique sub-Saharienne.....	120

Liste des figures

Figure 1. Evolution du nombre de nouvelles infections à VIH (A) et de décès attribuables à cette infection (B) en Afrique sub-Saharienne au cours du temps – <i>source : ONUSIDA, 2013.</i>	11
Figure 2. Prévalence du VIH en Afrique en 2012 – <i>source : ONUSIDA, 2013.</i>	12
Figure 3. Prévalence du VIH parmi les femmes enceintes en fonction de la région, Afrique du Sud, 2012 – <i>source : Département National de la Santé sud-africain, 2012.</i>	13
Figure 4. Histoire naturelle de l'infection à VIH en fonction du nombre de CD4 et de la charge virale – <i>source : Wikimedia commons (date consultation : 01/10/2014).</i>	17
Figure 5. Nombres actuels et projection d'adultes et d'enfants bénéficiant d'un TARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (au niveau mondial et par région OMS), 2003-2015 – <i>source : ONUSIDA, 2013.</i>	24
Figure 6. Nombre de personnes éligibles et recevant un TARV en Afrique du Sud, 2003-2012 – <i>source : ONUSIDA, 2013.</i>	27
Figure 7. Parcours de soins pour les personnes dépistées séropositives au VIH – <i>source : Kranzer et al, J Int AIDS Soc 2012.</i>	29
Figure 8. Etapes de la période des soins VIH pré-TARV – <i>source : Rosen et al, PLoS Med 2011.</i>	30
Figure 9. Diagramme de la sélection de la littérature concernant la rétention dans les soins VIH pour les adultes non éligibles aux TARV en Afrique sub-Saharienne.	35
Figure 10. Cartes de la région étudiée.	45
Figure 11. Carte du sous-district de Hlabisa incluant la zone de surveillance démographique et les différentes cliniques du programmes de soins VIH de la région – <i>source : Houlihan et al, Int J Epidemiol 2011.</i>	48
Figure 12. Prévalences du VIH estimées en fonction du sexe et de l'âge (et intervalles de confiance à 95 %), sous-district de Hlabisa, 2004-2011 (estimations « imputed-adjusted ») – <i>source : Zaidi et al, AIDS 2013.</i>	50
Figure 13. Effectifs cumulés des personnes [A] étant entrées dans le programme VIH de Hlabisa et [B] ayant initié les antirétroviraux au sein de ce programme, au cours du temps depuis 2004.	54
Figure 14. Espérance de vie des adultes dans la zone de surveillance démographique de Hlabisa entre 2000 et 2011 (avant et après l'introduction des antirétroviraux) – <i>source : Bor et al, Science 2013.</i> ...	55
Figure 15. Suivi des patients de l'entrée dans le programme VIH de Hlabisa jusqu'à l'initiation des TARV, 2007-2011.	63
Figure 16. Inclusion des individus en fonction du sexe et de leur taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.	77
Figure 17. Sélection de la population et issue des patients qui sont entrés dans le programme de Hlabisa entre 2007 et 2011.	88
Figure 18. Perdus de vue tout au long de la cascade de soins VIH – <i>source : OMS, 2011.</i>	104
Figure 19. Définitions des étapes de la cascade pré-TARV proposées par Fox et al, Trop Med Int Health 2012.	108
Figure 20. Scénarios quant aux critères d'éligibilité pour initier les TARV – <i>source : ONUSIDA, 2014</i>	117
Figure 21. Cascade des soins VIH proposé par Hallett et Eaton, JAIDS 2013	124
Figure 22. Coûts annuels en fonction du critère d'éligibilité, 2010-2050 – <i>source : Granich et al, PLoS One, 2012.</i>	128

Valorisation scientifique

- **Production scientifique liée à la thèse**

- **Article publié**

Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. Trop Med Int Health. 2014; 19(6):680-689

- **Articles soumis**

Plazy M, Newell ML, Orne-Gliemann J, Naidu K, Dabis F, Dray-Spira R. Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa (*soumis*)

Plazy M, Orne-Gliemann J, Dabis F, Dray-Spira R. Retention in care in sub-Saharan Africa: Systematic review of the literature (*soumis*)

- **Article en préparation**

Plazy M, Dabis F, Naidu K, Orne-Gliemann, Barnighausen T, Dray-Spira R. Evolution of ART initiation rates according to change of guidelines in rural KwaZulu-Natal, South Africa (*en préparation*)

- **Communication affichée et discutée**

Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Retention in care up to ART Initiation within a decentralized HIV program in South Africa: the critical role of the first clinic visit. 20th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), 3-6 Mar 2013, Atlanta, GA, United States (*abstract n° 1104*)

- **Communications affichées**

Plazy M, Orne-Gliemann J, Dabis F, Dray-Spira R. Retention in pre-ART care for not-yet eligible patients: systematic review of the literature. 17th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA) 2013, 7-11 Dec 2013, Cape Town, South Africa (*abstract n° 2420199*)

Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Time to ART initiation from first contact with HIV services within a large HIV treatment and care programme in rural KwaZulu-Natal. 17th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA) 2013, 7-11 Dec 2013, Cape Town, South Africa (*abstract n° 2403699*)

- **Autres publications (2011-2014)**

Plazy M, Orne-Gliemann J, Balestre E, Miric M, Darak S, Butsashvili M, Tchendjou P, Dabis F, Desgrées du Loû A. Intervention de conseil VIH prénatal orienté vers le couple et communication conjugale autour du VIH (ANRS 12127 Prenahtest trial). Rev Epidemiol Sante Publique. 2013;61(4):319-27

Orne-Gliemann J, Balestre E, Tchendjou P, Miric M, Darak S, Butsashvili M, Perez-Then E, Eboko F, **Plazy M**, Kulkarni S, Desgrées du Loû A, Dabis F; for the Prenahtest ANRS 12127 Study Group. Increasing HIV testing among male partners. The Prenahtest ANRS 12127 multi-country randomized trial. AIDS. 2013;27(7):1167-77

Plazy M, Orne-Gliemann J, Balestre E, Miric M, Darak S, Butsashvili M, Tchendjou P, Dabis D, Desgrées du Loû A, for the ANRS 12127 Prenahtest Study. Impact of an enhanced prenatal HIV counselling session on communication within the couple. AIDS Impact 2011, 12-15 septembre 2011, Santa Fe, NM, United States (*présentation orale, abstract n° 262*)

Orne-Gliemann J, Balestre E, Tchendjou P, Miric M, Darak S, Bustashvili M, Perez-Then E, Eboko F, Malateste K, **Plazy M**, Kulkarni S, Desgrées du Lou A, Dabis F. Couple communication about the prevention of sexual risks. The role of a prenatal HIV counselling intervention. Prenahtest ANRS 12127 trial. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012). Washington, DC, United States (*poster, abstract n° THPE112*)

I. Introduction générale

I.1 Ampleur de l'épidémie de VIH en Afrique

I.1.1 Epidémiologie du VIH en Afrique sub-Saharienne

I.1.1.1 Epidémiologie du VIH en Afrique sub-Saharienne par rapport au reste du monde

Les premiers cas de SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise) ont été décrits par les Centers for Diseases Control and Prevention américains en 1981 (1) ; le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) responsable de ce syndrome clinique a été isolé en 1983 (2).

En 2012, soit plus de 30 ans après le début de l'épidémie du VIH, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida (ONUSIDA) estimait que 35,3 [32,2-38,8] millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde, dont 2,3 [1,9-2,7] millions étaient de nouvelles infections à VIH acquises dans l'année (3). Il était aussi estimé que 1,6 [1,4-1,9] millions d'individus étaient décédés du SIDA cette même année au niveau international (3). Ces estimations globales à l'échelle mondiale cachent cependant de fortes disparités régionales, l'infection à VIH étant très inégalement répartie à travers le monde. Ainsi, en 2012, la prévalence du VIH en population générale était estimée à 4,7 % [4,4-5,0] en Afrique sub-Saharienne contre 0,8 % [0,7-0,9 %] à l'échelle mondiale (3).

Selon l'ONUSIDA, plus de 70 % des personnes vivant avec le VIH habitaient dans les pays du sud du Sahara en 2012 (3). Cette même année, il était estimé que 25,0 [23,5-26,6] millions de personnes vivaient avec le VIH dans cette région du monde, dont 22,1 [20,7-23,4] millions de plus de 15 ans (3). Il était aussi estimé que près de 1,2 [1,1-1,3] million de personnes étaient décédées du VIH/Sida en Afrique sub-Saharienne en 2012 (soit plus de 70 % des décès au niveau mondial) (3).

I.1.1.2 Evolution de l'épidémie de VIH en Afrique sub-Saharienne

Les tendances actuelles concernant l'épidémie de VIH au sein de ce sous-continent sont assez positives et encourageantes (Figure 1).

Tout d'abord, le nombre de nouvelles infections est passé de 2,6 millions en 2001 à 1,6 million en 2012 dans la population générale (3) ; ce qui est le résultat au moins en grande partie de larges

campagnes de prévention combinées mises en place à l'échelle internationale. Le VIH se transmettant principalement par voie sexuelle en Afrique sub-Saharienne, les stratégies de prévention comportementales ont d'abord été centrées sur l'utilisation de préservatifs, la réduction du nombre de partenaires sexuels et le recul de l'âge aux premiers rapports sexuels (4). La circoncision masculine médicalisée a aussi été promue dans la région dès que ses bénéfices sur la prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle ont été démontrés (5). Plus récemment, les progrès de la recherche ont permis de mettre en évidence des stratégies de prévention biomédicale basées sur l'utilisation de traitements antirétroviraux (TARV) ; ces derniers pouvant être administrés aux personnes non encore infectées par le VIH dans l'objectif de diminuer leur susceptibilité vis-à-vis de l'infection (c'est le cas des microbicides et des prophylaxies pré-expositions par voie orale) (6, 7), ainsi qu'aux personnes déjà séropositives au VIH dans l'objectif de réduire leur infectiosité (8). Il s'agit là de pistes de recherche toujours en cours d'exploitation. Enfin, des efforts considérables ont aussi été obtenus dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) dans cette région du monde (9).

Par ailleurs, il a aussi été observé une baisse de 32 % concernant le nombre de décès attribuables au VIH/Sida, passant d'environ 1,8 million en 2005 (année du pic des décès liés au VIH/Sida) à 1,2 million en 2012 dans cette région du sud du Sahara (3). Ces résultats sont notamment la conséquence de la mise à disposition des TARV sur le continent africain à partir de 2004, dont nous parlerons plus en détail dans la deuxième partie de cette introduction.

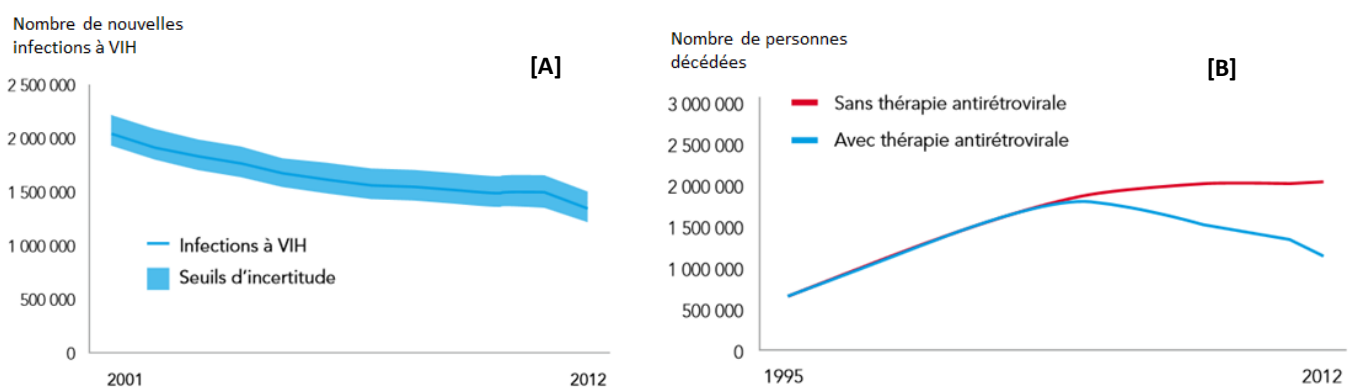


Figure 1. Evolution du nombre de nouvelles infections à VIH (A) et de décès attribuables à cette infection (B) en Afrique sub-Saharienne au cours du temps – source : ONUSIDA, 2013.

Cependant, malgré un recul notable de l'épidémie de VIH ces dernières années, le problème reste encore très présent et à une échelle sans comparaison sur le continent africain en 2012, soit près de 30 ans après la découverte du virus.

I.1.1.3 Disparités géographiques de l'infection de VIH en Afrique subsaharienne

Presque tous les pays du sous-continent africain connaissent encore aujourd'hui une épidémie dite généralisée. Il existe cependant de fortes disparités géographiques (Figure 2) : alors que l'Afrique de l'Ouest enregistre des prévalences du VIH entre 1 % et 5 %, l'Afrique australe est la région d'Afrique qui doit supporter le plus lourd fardeau de l'infection avec des prévalences du VIH estimées à plus de 15 % en 2012 (3). Au sein de l'Afrique australe, l'Afrique du Sud est l'un des pays les plus touchés par l'épidémie à VIH quel que soit l'indicateur épidémiologique retenu.

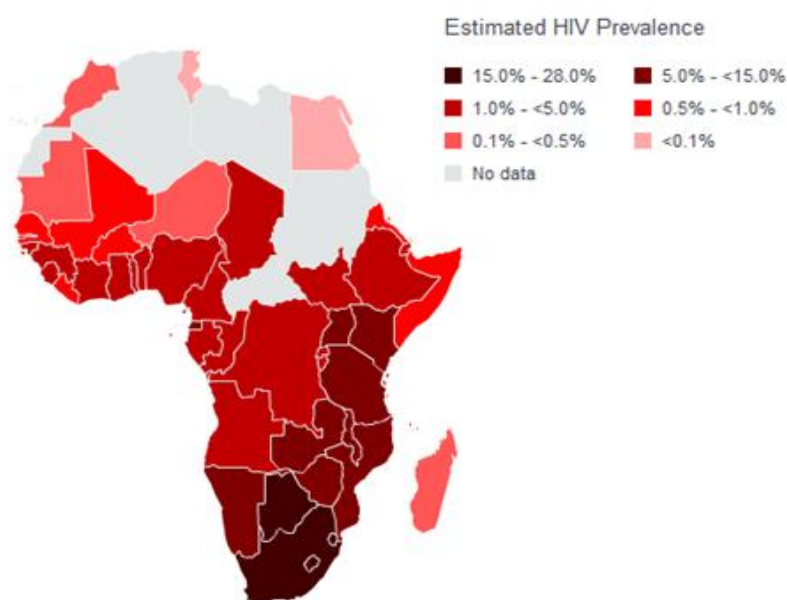


Figure 2. Prévalence du VIH en Afrique en 2012 – source : ONUSIDA, 2013.

I.1.2 Épidémiologie du VIH en Afrique du Sud

I.1.2.1 Epidémie généralisée

Plus de 17 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde sont sud-africaines. En 2012, il était en effet estimé que 6,1 millions de personnes vivaient avec le VIH en Afrique du Sud, dont 5,7 millions avaient plus de 15 ans (3).

Avec une prévalence du VIH estimée à 17,9 % chez les adultes de 15 à 49 ans en 2012 au niveau national, l’Afrique du Sud est, après le Swaziland (prévalence de 26,5 %), le Lesotho (prévalence de 23,1 %) et le Botswana (prévalence de 23,0 %), un des pays au monde connaissant une des plus fortes épidémies du VIH généralisées au monde (3).

1.1.2.2 Disparités géographiques

Une enquête sentinelle nationale et annuelle auprès de femmes sud-africaines enceintes dans des cliniques anténatales où le test VIH leur est systématiquement proposé permet d’avoir une première idée de la répartition du VIH en fonction des régions (10). Ainsi, l’enquête de 2012 portant sur 34 260 femmes enceintes, dont plus de 95 % avait entre 15 et 39 ans, montre que l’épidémie de VIH diffère significativement selon les régions : alors qu’au niveau national, il était estimé que 29,5 % des femmes enceintes vivaient avec le VIH en 2012, les prévalences pouvaient varier de 16,9 % dans la région du Cap Occidental à 37,4 % dans la région du KwaZulu-Natal (Figure 3).

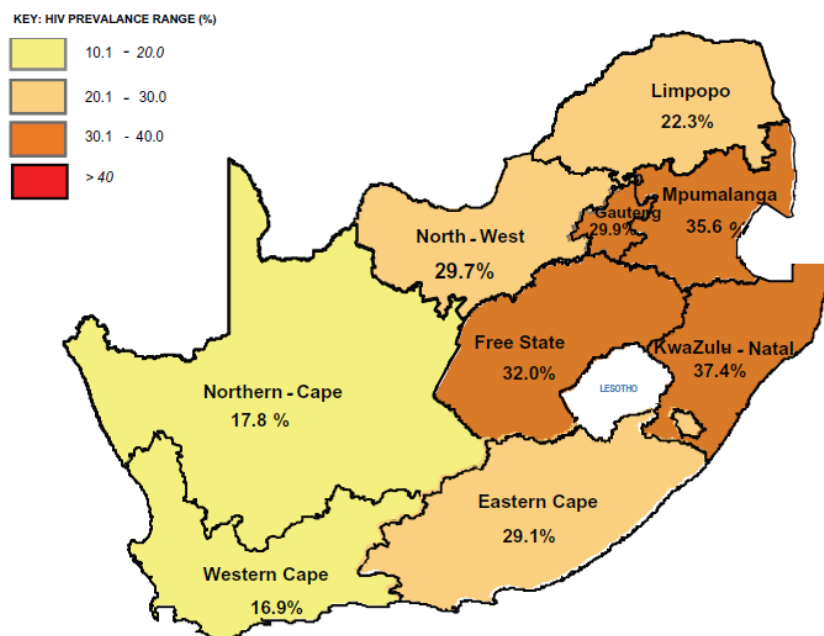


Figure 3. Prévalence du VIH parmi les femmes enceintes en fonction de la région, Afrique du Sud, 2012 – source : Département National de la Santé sud-africain, 2012.

1.1.2.3 Disparités selon les caractéristiques individuelles

Bien que généralisée, l'épidémie de VIH est plus élevée chez les femmes que chez les hommes en Afrique du Sud, comme c'est aussi le cas dans la plupart des autres pays d'Afrique sub-Saharienne : à l'échelle nationale, environ 60 % des personnes de plus de 15 ans vivant avec le VIH en 2012 étaient des femmes (3). Cette disparité entre les sexes était particulièrement élevée chez les jeunes adultes, avec, en 2012, une prévalence du VIH égale à 13,9 % parmi les femmes sud-africaines de 15 à 24 ans contre 3,9 % parmi les hommes du même âge (3). Une étude réalisée en 2010 auprès d'adolescents scolarisés dans la région du KwaZulu-Natal (de 16 ans en médiane) montrait cette même tendance, avec une prévalence du VIH observée à 1,4 % chez les jeunes hommes contre 6,4 % chez les jeunes femmes (11).

1.1.2.4 Evolution de l'épidémie au cours du temps

Tout comme observé à l'échelle globale de l'Afrique sub-Saharienne, l'Afrique du Sud a aussi montré un recul de l'infection à VIH au cours de ces dernières années. En effet, alors qu'il était estimé que 600 000 personnes avaient été nouvellement infectées par le VIH en 2002 à travers le pays, le nombre de nouvelles infections était passé sous la barre des 500 000 en 2007, et était, en 2012, égal à 370 000, dont 350 000 parmi les plus de 15 ans (3). Le nombre de décès attribuables au VIH/Sida a par ailleurs aussi fortement baissé ces dernières années, passant d'environ 400 000 cas en 2005 à 240 000 cas en 2012 à l'échelle nationale (3).

Dans les pages qui précèdent (section I.1), nous avons souligné qu'un recul du nombre de décès attribuables à l'infection à VIH a été observé au cours de la dernière décennie en Afrique subsaharienne, et notamment en Afrique du Sud. Ces résultats sont, entre autres, les conséquences d'une mobilisation internationale en faveur de l'accès aux soins et aux traitements tant au niveau de la recherche qu'au niveau politique et économique, explications que nous allons développer dans la partie suivante.

I.2 Vers un accès universel aux soins VIH en Afrique sub-Saharienne

I.2.1 Le traitement antirétroviral : de la révolution thérapeutique à la prévention

I.2.1.1 Le traitement antirétroviral à visée curative

i. Histoire naturelle de l'infection à VIH

L'histoire naturelle du VIH est généralement décrite en trois phases : *la phase aiguë* (ou phase de primo-infection), *la phase chronique* (et très longtemps asymptomatique) et *la phase SIDA* (développement des maladies opportunistes et autres complications notamment létales). Deux marqueurs biologiques complémentaires présents dans le sang varient au cours de ces différentes phases : *le taux de lymphocytes T CD4+* (taux de cellules immunitaires, mesuré en nombre de cellules par mm³ de sang) et *la charge virale* (quantité de molécules virales constitutives du VIH, mesurée en nombre de copies d'ARN VIH par mL de plasma et permettant de mesurer la réplication du virus). L'évolution de ces deux marqueurs biologiques est présentée sur la Figure 4 :

- Au cours de la phase aiguë qui survient dans les quinze jours à deux mois après la contamination au VIH, le taux de CD4 diminue rapidement alors que la multiplication du virus dans le sang s'accélère jusqu'à atteindre un pic élevé. Dans certains cas, cette phase peut-être symptomatique et les sujets peuvent alors présenter des symptômes variés et peu spécifiques souvent proches d'une infection virale banale tels que des symptômes grippaux.
- Au cours de la phase chronique, le taux de CD4 continue à diminuer de façon plus lente alors que le virus ne cesse de se multiplier. Cependant, le virus est relativement contrôlé par le système immunitaire, permettant à la charge virale de n'augmenter que très lentement. Cette phase est cliniquement latente et peut durer entre 5 et 15 ans selon les sujets.
- Enfin, en l'absence de TARV, la phase SIDA est marquée par une forte augmentation de la charge virale qui conduit à l'apparition de symptômes généraux et de maladies opportunistes ou tumorales entraînant, à terme, le décès du sujet.

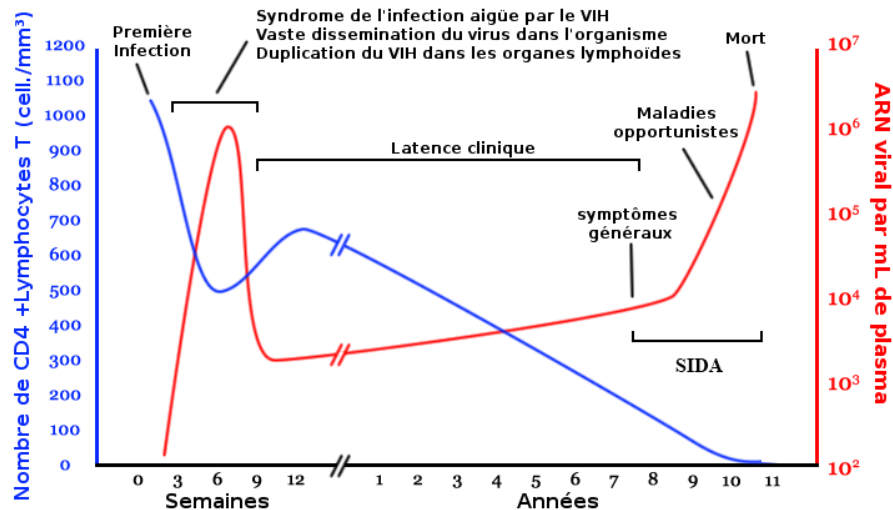


Figure 4. Histoire naturelle de l'infection à VIH en fonction du nombre de CD4 et de la charge virale
– source : *Wikimedia commons* (date consultation : 01/10/2014).

ii. Historique de la découverte des antirétroviraux et de leurs bénéfices cliniques individuels

Les premiers traitements proposés dans le cadre de l'infection à VIH avaient surtout pour but de prévenir les infections opportunistes (telles que des infections bactériennes comme la tuberculose, des infections parasitaires, des infections fongiques, des infections virales ou encore des néoplasies) (12). Ainsi, en 1987, l'AZT (ou Zidovudine) fut la première molécule antirétrovirale décrite comme réduisant le risque d'infections opportunistes et de mortalité attribuable au VIH à court terme (13), et fut approuvée par les administrations américaines (*Food and Drug Administration*) pour être utilisée comme monothérapie. Il a cependant très vite été observé que la monothérapie n'était pas efficace pour contrôler la progression de la maladie et la survenue d'événements cliniques à long terme (14, 15).

Il a ensuite été montré que l'association de plusieurs molécules permettait un rétablissement de la fonction immunitaire (c'est-à-dire une augmentation du taux de CD4) et un contrôle de la réplication du virus (c'est-à-dire une diminution de la charge virale) sur un plus long terme (16). A partir de 1996, l'introduction des trithérapies (association de trois molécules ayant chacune une forte capacité de suppression virale avec différents mécanismes d'action, aussi appelé « traitement antirétroviral hautement actif ») a révolutionné la prise en charge des individus séropositifs au VIH en leur permettant de vivre plus longtemps avec un risque fortement réduit de développement de comorbidités liées au VIH (17-19).

Le défi des années suivantes en terme de recherche thérapeutique a notamment concerné la diminution d'effets secondaires (20) ainsi qu'une plus grande facilité des prises médicamenteuses afin de réduire les risques de non observance aux traitements au long cours ; il est en effet nécessaire que les TARV soient pris quotidiennement dès leur initiation et tout au long de la vie afin d'assurer une efficacité maximale (21). Au début de l'ère des trithérapies, la médication comportait de 10 à 20 comprimés par jour répartis en plusieurs prises (souvent deux à trois prises distinctes), et certains de ces comprimés devaient être pris à jeun alors que d'autres demandaient la prise abondante de boissons afin d'éviter de développer des calculs rénaux. Au cours de la dernière décennie, les avancées thérapeutiques ont permis d'obtenir des traitements à la fois plus puissants et avec des prises plus simples. Ainsi, l'Atripla™, mis sur le marché en 2007, est la première formulation combinant la dose complète de trois molécules antirétrovirales (Efavirenz, Emtricitabine et Tenofovir disoproxil fumarate) avec une prise unique quotidienne.

Il a enfin été montré que l'efficacité des TARV était meilleure lorsque les traitements étaient initiés non tardivement ; ces résultats ont été prouvés pour une initiation des TARV à un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ (versus 200 cellules/mm³) (22-31) ainsi que pour une initiation très précoce des TARV, notamment au cours de la primo-infection (versus les recommandations en vigueur) (32). Il en résulte que l'espérance de vie des personnes ayant initié les TARV avant la phase tardive rejoindrait presque celle estimée chez les personnes séronégatives au VIH d'une même région, et cela a notamment été observé en Afrique sub-Saharienne (33-35).

L'essai HPTN 052 a très récemment suggéré cette tendance du ralentissement de la progression de l'infection chez les personnes ayant initié les TARV avec un taux de CD4 plus élevé (32). Deux autres essais sont actuellement en cours pour évaluer les risques (en termes de toxicité, d'inobservance, de résistance aux traitements et de coûts) et les bénéfices (en termes d'impact sur la morbidité, la mortalité et la transmission du VIH) d'un traitement précoce initié à un taux de CD4 > 350 cellules/mm³ à l'échelle individuelle : l'essai ANRS 12136 Temprano¹ conduit en Côte d'Ivoire, et l'essai START² (36) conduit dans 37 pays au niveau mondial, dont les résultats seront connus en 2015-2016.

¹ Essai ANRS 12136 Temprano : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00495651>

² Essai START : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048?term=hiv&titles=start&rank=5>

1.2.1.2 Le traitement antirétroviral à visée préventive

Plusieurs études ont récemment suggéré que les TARV pouvaient aussi être un outil de prévention de la transmission du VIH (37). Il a en effet été montré qu'une prise régulière des traitements (avec donc une bonne observance) permettait de réduire la charge virale dans tous les compartiments corporels jusqu'à la rendre indétectable et ainsi diminuer le risque de transmission du VIH au(x) partenaire(s) sexuel(s) à de très faibles niveaux (8, 38, 39). Une couverture antirétrovirale élevée au sein d'une région permettrait de réduire le risque de nouvelles infections à VIH à l'échelle populationnelle, comme cela a été assez bien démontré dans la zone géographique où mes travaux de thèse ont été menés (cf. section III.2.4.1) (40).

Ainsi, alors que l'incidence du VIH est toujours élevée au niveau mondial, l'hypothèse a été formulée que si toutes les personnes infectées par le VIH étaient dépistées et mises sous traitement dès le début de leur infection (stratégie « *Test and Treat* »), ceci permettrait de réduire très fortement le nombre de nouvelles infections à VIH à l'échelle d'une communauté (41). En plus du bénéfice thérapeutique individuel, les TARV auraient donc aussi un bénéfice préventif au niveau collectif.

Alors que cette stratégie a été jugée comme coût-efficace dans la lutte contre le VIH/Sida à long terme (42), plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours dans différents pays d'Afrique sub-Saharienne pour vérifier la faisabilité, l'acceptabilité, ainsi que les bénéfices en termes de réduction d'incidence du VIH d'une telle stratégie de « *Test and Treat* » proposée à l'échelle d'une communauté : l'essai ANRS 12249 TasP³ (43) (en Afrique du Sud), l'essai HPTN 071 PopART⁴ (44) (en Zambie et en Afrique du Sud), l'essai SEARCH⁵ (au Kenya et en Ouganda), et l'essai CDC BCPP⁶ (au Botswana).

³ Essai ANRS 12249 TasP : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01509508?term=tasp&rank=1>

⁴ Essai HPTN 071 PopART : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01900977?term=popart&rank=1>

⁵ Essai SEARCH : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01864603?term=search&cntry1=AF%3AUG&rank=1>

⁶ Essai CDC BCPP : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01965470>

I.2.2 Accès aux antirétroviraux en Afrique sub-Saharienne

I.2.2.1 Evolution des recommandations de l'OMS concernant l'éligibilité à l'initiation des trithérapies antirétrovirales

Les premières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour initier les TARV étaient surtout destinées à l'usage thérapeutique afin de contrôler la morbidité sévère ; elles étaient donc très restrictives, en grande partie car les médicaments étaient très coûteux et non dénués d'effets secondaires sévères et fréquents. Ainsi, en 2002, il était recommandé d'initier les TARV lorsque le stade clinique de l'OMS était de niveau IV quel que soit le taux de CD4 ou lorsque le stade clinique de l'OMS était de niveau III avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ ou enfin lorsque le taux de CD4 étaient ≤ 200 cellules/mm³ (45, 46).

Ces recommandations ont par la suite évolué à mesure que les études cliniques et épidémiologiques mettaient en évidence les bénéfices thérapeutiques majeurs des traitements et l'intérêt de traiter en phase de plus en plus précoce de l'infection, notamment pour les sujets les plus à risque d'évolution de la maladie. Ainsi, en 2006, les TARV étaient également recommandés aux femmes enceintes et aux personnes co-infectées par la tuberculose avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ (47). En 2010, ce seuil de ≤ 350 cellules/mm³ a été étendu à toutes les personnes vivant avec le VIH, et l'initiation des TARV a aussi été recommandée pour tous les sujets symptomatiques avec un stade clinique OMS de niveau III ainsi qu'à tous ceux co-infectés par la tuberculose quel que soit leur taux de CD4 (48, 49). Les dernières recommandations de l'OMS datent de 2013 avec un critère d'éligibilité aux TARV passant au seuil de ≤ 500 cellules/mm³ pour le taux de CD4 ; l'initiation des TARV est par ailleurs fortement et clairement conseillée aux femmes enceintes vivant avec le VIH ainsi qu'aux personnes séropositives au VIH au sein d'un couple sérodiscordant, quel que soit leur stade clinique ou biologique (50).

I.2.2.2 Contexte politique et économique pour l'accès aux antirétroviraux en Afrique sub-Saharienne

Les recommandations de l'OMS pour savoir quand initier les trithérapies antirétrovirales ont été formulées au niveau international au fur et à mesure des progrès thérapeutiques. A partir de 1996, les trithérapies ont ainsi changé le destin des personnes vivant avec le VIH vivant dans les pays à des niveaux de vie élevés. Cependant, la mise en place de ces recommandations sur le terrain s'est

avérée difficile dans les pays d'Afrique sub-Saharienne, à revenus faibles ou intermédiaires, qui doivent faire face à des difficultés économiques et organisationnelles, notamment en termes de ressources humaines et matérielles. Alors que, malgré l'initiative des Agences des Nations Unies de 1997 pour un meilleur accès aux médicaments liés au VIH (51), une partie des acteurs de la lutte contre le VIH/Sida suggérait qu'il valait mieux se focaliser sur la prévention que sur la provision de TARV (qui, selon eux, ne seraient pas coût-efficace dans ces pays à revenus faibles et intermédiaires) (52, 53), d'autres acteurs ont défendu pied à pied le droit à l'accès aux traitements dans ces pays. Ainsi, dès le début du 21^{ème} siècle, de nombreuses déclarations et initiatives ont été développées et formulées à l'échelle internationale en faveur des pays les plus pauvres pour généraliser l'accès aux soins et aux TARV dans ces pays.

i. Objectifs et déclarations politiques sur le VIH/Sida des Nations Unies

En 2000, avec la formulation des Objectifs du Millénaire pour le Développement (et plus particulièrement l'Objectif 6⁷), la lutte contre le VIH/Sida a été confirmée comme étant l'une des priorités internationales pour le développement.

La première déclaration d'engagement sur le VIH/Sida a été formulée en 2001 lors de la Session extraordinaire de l'Assemblée Générale des Nations Unies (UNGASS)⁸ et reconnaissait l'accès aux médicaments antirétroviraux comme un élément essentiel de la riposte à l'épidémie. En 2003, l'OMS et l'ONUSIDA ont par la suite lancé l'initiative « 3x5 » dont l'objectif était que trois millions de personnes de pays à revenus faibles et intermédiaires initient les TARV d'ici fin 2005 (54). En 2006, un bilan a été effectué et a donné lieu à la deuxième déclaration politique sur le VIH/Sida⁹.

En 2010, l'ONUSIDA a mis en place un plan d'action 2011-2015 appelé « Objectif Zéro » (55) proposant un programme mondial autour de trois orientations « Zéro nouvelle infection à VIH. Zéro discrimination. Zéro décès lié au sida » et regroupant 10 objectifs pour 2015 dans le but de i/ « révolutionner la prévention du VIH », ii/ « favoriser l'émergence d'un traitement, de soins, et d'un appui de nouvelle génération », et iii/ « promouvoir les droits humains et l'égalité des sexes pour soutenir la riposte au VIH ». Une troisième déclaration politique intitulée « Intensifier nos efforts

⁷ Objectif 6 du Millénaire pour le Développement (2000) : <http://www.un.org/millenniumgoals/aids.shtml>

⁸ Déclaration d'Engagement de la Session Spéciale de l'Assemblée Générale des Nations Unies sur le VIH/Sida (UNGASS) de 2001 : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub03/aidsdeclaration_en.pdf

⁹ Déclaration Politique de l'Assemblée Générale des Nations Unies sur le VIH/Sida de 2006 : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2006/20060615_hlm_politicaldeclaration_ars60262_en.pdf

pour éliminer le VIH et le sida », notamment en ce qui concerne la prévention de nouvelles infections et l'accès aux soins pour toutes les personnes vivant avec le VIH, a été adoptée en 2011¹⁰. L'objectif d'assurer, le plus rapidement possible, « un accès universel au traitement antirétroviral sur la base des directives de l'OMS », et plus précisément, « d'assurer un traitement antirétroviral à 15 millions de personnes d'ici à 2015 » a aussi été explicitement formulé.

ii. Prix des médicaments et propriété intellectuelle

Au cours de cette dernière décennie, des avancées majeures ont été observées concernant le prix des médicaments.

La première forte réduction des prix des TARV dans les pays à ressources limitées a été observée en 2000 (56, 57) suite à l'Initiative Accélérer l'Accès (IAA) initiée par plusieurs agences internationales de l'Organisation des Nations Unies et cinq firmes pharmaceutiques¹¹.

En 2001, la Déclaration de Doha concernant les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) et la santé publique a été formulée par l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) et a notamment permis à plusieurs états de passer outre les brevets afin de promouvoir l'accès aux traitements pour tous¹² ; en 2003, le paragraphe 6 de cette Déclaration a été modifié dans le but que les pays à ressources limitées puissent plus facilement importer des produits génériques fabriqués dans le cadre de licences obligatoires s'ils ne sont pas en mesure de fabriquer ces médicaments eux-mêmes¹³.

iii. Engagement économique des Etats et aides financières internationales

La lutte contre le VIH/Sida et la prise en charge de cette infection (prévention, accès aux traitements et aux soins) demande à chaque pays concerné une mobilisation financière au niveau national. Ainsi, dans la Déclaration d'Abuja¹⁴ de 2001, les gouvernements africains se sont engagés à attribuer au moins 15 % du total de leurs budgets nationaux annuels au secteur de la santé.

¹⁰ Déclaration Politique de l'Assemblée Générale des Nations Unies sur le VIH/Sida de 2011 : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2011/06/20110610_un_a-res-65-277_en.pdf

¹¹ Initiative Accélérer l'Accès (2001) : http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9241210125.pdf?ua=1

¹² Déclaration de Doha (2001) : http://www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_e.htm#trips

¹³ Modification du paragraphe 6 de la Déclaration de Doha (2003) : http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/implem_para6_e.htm

¹⁴ Déclaration d'Abuja (2001) : http://www.un.org/ga/aids/pdf/abuja_declaration.pdf

Des mécanismes d'aide financière ont aussi été conçus à l'échelle internationale afin d'aider les pays à ressources limitées. Parmi les plus importantes, on peut citer le Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme (récoltant et re-distribuant les ressources dont les donateurs les plus importants sont les Etats-Unis puis la France) créé en 2002 ainsi que le PEPFAR (Plan d'aide d'urgence américain à la lutte contre le VIH/Sida à l'étranger) lancé en 2003 par le Président Bush.

1.2.2.3 Evolution de la couverture thérapeutique en Afrique sub-Saharienne

En Afrique sub-Saharienne, les premiers traitements gratuits disponibles par l'intermédiaire d'un système de santé à l'échelle nationale ont été proposés au Botswana en 2002. En 2004, cette disponibilité des traitements s'est largement élargie à la grande majorité des pays d'Afrique sub-Saharienne. Les TARV étaient au départ prescrits aux personnes les plus gravement malades (stade SIDA ou taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³). Puis, chaque pays a fait évoluer ses recommandations pour appliquer les changements des critères d'éligibilité proposés par l'OMS au cours du temps, avec cependant quelques mois voire années de décalage en fonction des besoins et surtout des ressources disponibles nécessaires à la mise en place de ces recommandations sur le terrain. En 2012, la quasi-totalité des pays d'Afrique sub-Saharienne proposaient ainsi une initiation des TARV à toutes les personnes ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³.

Alors que, en 2002, il était estimé que moins de 1 % des personnes ayant besoin de traitements étaient effectivement sous TARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, des progrès remarquables ont été observés au cours de ces dix dernières années en termes d'accès aux traitements dans ces pays (58), et plus particulièrement en Afrique sub-Saharienne (Figure 5) ; en 2012, près de sept millions de personnes étaient ainsi sous TARV dans cette région du monde (3). Les différentes actions internationales pour améliorer l'accès aux TARV ont permis d'accroître considérablement la couverture antirétrovirale selon les recommandations OMS de 2010 dans ces pays du sud du Sahara, passant de 37 % en 2009 (59) à 68 % en 2012 (3). Ces progrès ont été particulièrement remarquables en Afrique du Sud (58).

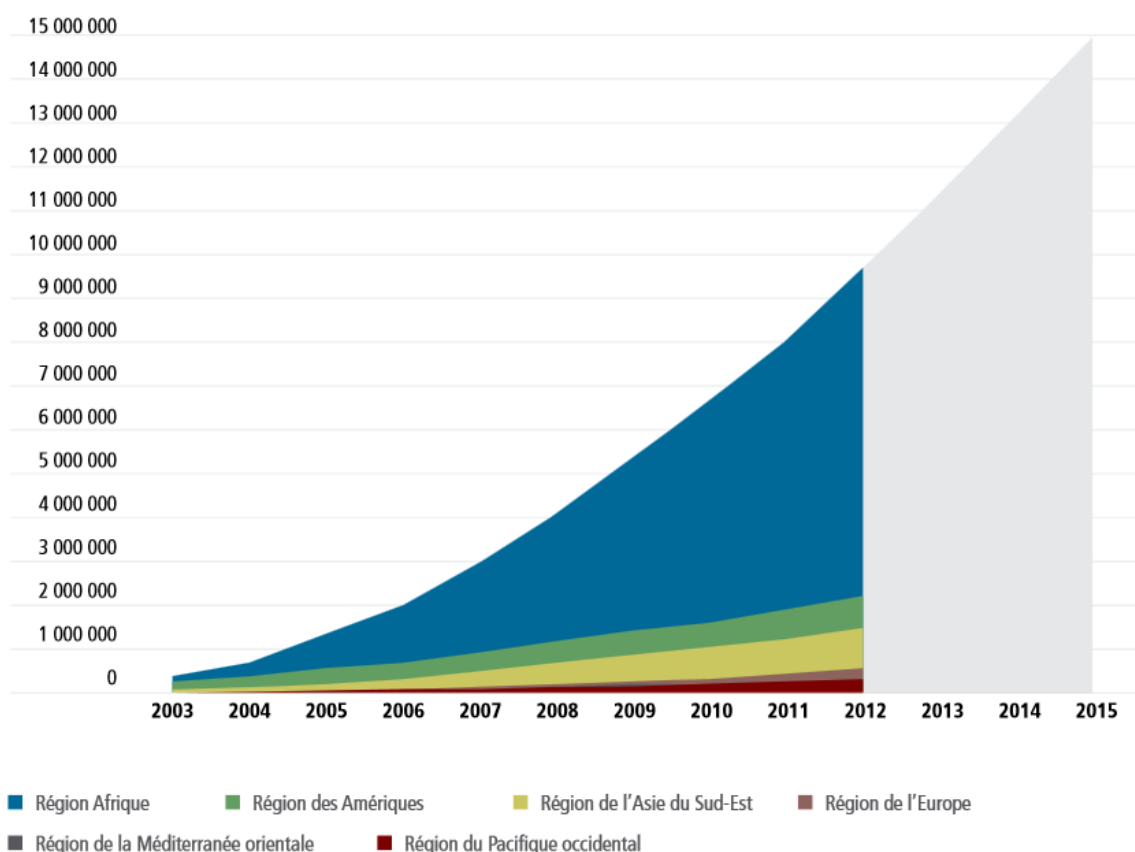


Figure 5. Nombres actuels et projection d'adultes et d'enfants bénéficiant d'un TARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (au niveau mondial et par région OMS), 2003-2015 – source : ONUSIDA, 2013.

I.2.3 Accès aux antirétroviraux en Afrique du Sud

I.2.3.1 Histoire politique de l'accès aux antirétroviraux en Afrique du Sud

i. 1998-2002 : le temps des controverses du gouvernement sud-africain

L'Afrique du Sud est, encore aujourd'hui, largement marquée par son histoire. En 1994, Nelson Mandela a remporté les premières élections démocratiques et multiraciales sud-africaines, mettant un terme à près d'un demi-siècle de régime d'apartheid¹⁵ durant lequel le système de santé était très

¹⁵ L'apartheid était une politique de « développement séparé » mise en place en 1948 et abolie en 1991. Cette politique était fondée sur une catégorisation de la population selon quatre groupes raciaux hiérarchiquement distinctes : les « Blancs », les « Indiens », les « Coloured, ou métis », les « Noirs ». Parmi les lois régies sous l'apartheid, on trouve par exemple l'interdiction des mariages mixtes de 1949, la loi d'habitation séparée de 1950, les lois sur les commodités publiques distinctes et celle sur l'éducation bantoue (=de la population noire) de 1953.

inégalitaire à travers le pays (60). L'épidémie de VIH s'est amplifiée dans ce contexte politique en pleine reconstruction sociale à travers le pays.

Pendant la première décennie post-apartheid, et notamment sous le gouvernement de Thabo Mbeki (Président de 1999 à 2008), les dirigeants politiques sud-africains ne sont pas parvenus à appréhender la gravité du problème concernant l'épidémie de VIH/Sida et leur implication dans la lutte contre cette infection a été source de multiples controverses au début du troisième millénaire. Ces controverses étaient majoritairement associées à deux grandes questions concernant i/ l'étiologie du sida et le fait que le virus du VIH ne serait pas la seule cause de la maladie¹⁶, et ii/ le fait que les TARV étaient jugés trop coûteux et toxiques¹⁷. Les interprétations de ces controverses ont été multiples : alors que certains ont suggéré que le gouvernement sud-africain avait été dans le déni face à cette infection à VIH qui ne faisait que grandir dans le pays, d'autres ont proposé une version des faits cherchant à comprendre la position du gouvernement en prenant en compte le contexte historique du pays qui vivait sa première décennie post-apartheid au moment de l'explosion de l'épidémie (61-63).

Face à ces controverses, des activistes se sont regroupés au sein d'un groupe pour la Campagne en faveur des traitements (*TAC : Treatment Action Campaign*) créé en 1998¹⁸. TAC a notamment joué un rôle important pour l'accès aux traitements dans le cadre de la PTME et a par la suite concentré ses efforts pour obtenir une disponibilité généralisée des TARV pour toutes les personnes en ayant besoin, entreprenant plusieurs actions contre le gouvernement et contre les firmes pharmaceutiques.

Ces controverses ont aussi été critiquées à l'échelle internationale et ont fait l'objet de plusieurs lettres, articles, et déclarations, telles que la déclaration de Durban signée par plus de 5000 médecins et scientifiques et publiée lors de la 13^{ème} conférence sur le Sida tenue à Durban¹⁹ en juillet 2000, première fois qu'une telle conférence mondiale se tenait sur le continent africain.

¹⁶ Discours de Thabo Mbeki à la 13^{ème} conférence internationale sur le VIH/Sida à Durban (Afrique du Sud) le 9 juillet 2000 : <http://www.virusmyth.com/aids/news/durbspmbeki.htm>

¹⁷ Discours de Thabo Mbeki au « National Council of Provinces » prononcé à Cape Town le 28 octobre 1999 : <http://www.dfa.gov.za/docs/speeches/1999/mbek1028.htm>

¹⁸ Histoire de la TAC ; http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ta.c.org.za%2Ffiles%2F10yearbook%2Ffiles%2Ftac%252010%2520year%2520draft5.pdf&ei=LR8tVOmLND0aPHdgYgJ&usg=AFQjCNFtB3kZgKWbf7_8e276W_fvYpdHwA&1sig2=avR6cM9k_8qCQUU5B9-hpg&bvm=bv.76477589,d.d2s

¹⁹ Déclaration de Durban signée par plus de 5000 médecins et scientifiques et publiée en juillet 2000 : <http://www.nature.com/nature/journal/v406/n6791/full/406015a0.html>

La prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH a été très lente pendant toute cette période à travers le pays. Une étude publiée sous l'égide d'un groupe d'Harvard estime ainsi que plus de 330 000 décès du sida auraient pu être évités s'il n'y avait pas eu les différentes controverses de Thabo Mbeki et de son gouvernement (64).

ii. 2003-2014 : plans nationaux pour la prise en charge du VIH/Sida

C'est en novembre 2003 que le premier Plan national pour un accès aux soins et traitements VIH a été proposé en Afrique du Sud²⁰, et à partir d'avril 2004 qu'il a commencé à être mis en œuvre, grâce à l'obtention de financements internationaux, provenant notamment du PEPFAR et du Fonds Mondial. Le premier objectif de ce plan, qui était d'ouvrir au moins une unité publique de soins dans chacun des 53 districts sanitaires en l'espace d'un an, a été atteint en mars 2005 (65).

En mars 2006, un second Plan national stratégique (Plan 2007-2011)²¹ a été proposé, dont l'un des objectifs en termes d'accès aux soins et traitements VIH était que 80 % des adultes éligibles aux antirétroviraux soient effectivement sous traitement en 2011.

Le dernier Plan national stratégique (Plan 2012-2016)²² a été officiellement lancé le 1^{er} décembre 2011, avec des objectifs d'intensification des efforts dans la lutte contre le VIH/Sida, notamment s'assurer qu'au moins 80 % des personnes éligibles aux TARV soient sous traitements, et que 70 % d'entre elles soient toujours en vie et sous traitement au bout de cinq ans.

1.2.3.2 Evolution de la couverture thérapeutique en Afrique du Sud

En Afrique du Sud, les recommandations pour initier les TARV ont évolué au cours du temps mais avec quelques mois voire années de décalage par rapport aux recommandations internationales de l'OMS (66, 67). Ainsi, les objectifs du Plan national stratégique 2007-2011 en termes de couverture antirétrovirale n'ont pas été atteints dans les temps ; en 2011, il était en effet estimé par l'ONUSIDA qu'environ 66 % des personnes qui avaient besoin d'un traitement étaient effectivement sous TARV à travers le pays (68). Ceci était cependant largement dû à l'expansion des recommandations OMS de 2010 pour initier les antirétroviraux à l'échelle internationale (avec une éligibilité passant d'un taux

²⁰ Operational plan for comprehensive HIV and AIDS care, management and treatment for South Africa (novembre 2003) : <http://www.gov.za/documents/download.php?f=164714>

²¹ HIV and AIDS and STI Strategic Plan for South Africa 2007-2011 : <http://www.gov.za/documents/download.php?f=164973>

²² National Strategic Plan on HIV, STIs and TB 2012-2016 : <http://www.gov.za/documents/download.php?f=155622>

de CD4 ≤ 200 cellules/mm³ à ≤ 350 cellules/mm³ en population générale (48)), qui n'était pas encore en vigueur en Afrique du Sud à ce moment-là.

Des progrès importants et constants ont été observés si on regarde le nombre de personnes recevant une thérapie antirétrovirale au cours du temps (Figure 6) ; il était ainsi estimé que près de 450 000 personnes avaient nouvellement initié les TARV au cours de l'année 2012 (58). Cette même année, il était estimé que 2 010 340 adultes étaient sous TARV sur 2 500 000 qui en avaient besoin selon les recommandations OMS de 2010, soit une couverture antirétrovirale estimée à plus de 80 % (3). Cette estimation était alors en accord avec le Plan national stratégique 2012-2016, même si ce pourcentage restait encore suboptimal.

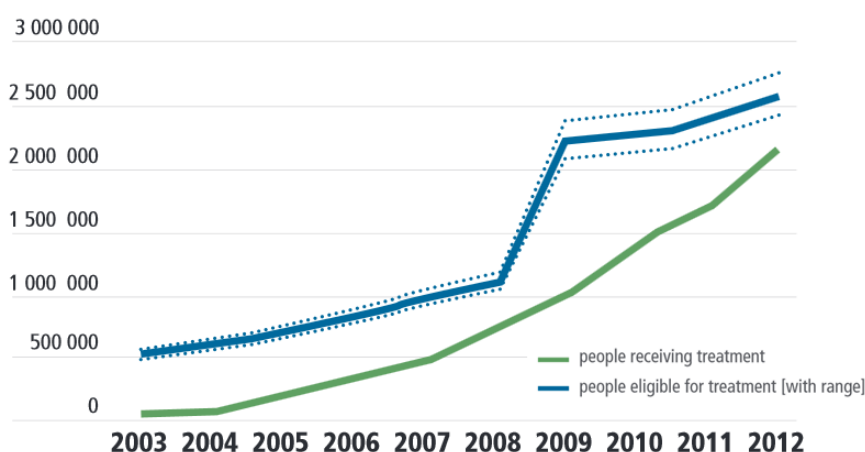


Figure 6. Nombre de personnes éligibles et recevant un TARV en Afrique du Sud, 2003-2012 – source : ONUSIDA, 2013.

Dans le contexte actuel où la couverture thérapeutique, bien qu'en augmentation, reste à un niveau suboptimal en Afrique sub-Saharienne et notamment en Afrique du Sud, il est important de comprendre quelles sont les barrières à l'initiation des antirétroviraux.

I.3 Barrières à l'initiation des TARV après un diagnostic de séropositivité au VIH en Afrique sub-Saharienne

I.3.1 Le concept de la cascade de soins VIH pré-TARV

Le continuum dans les soins VIH comporte trois grandes périodes (69) : i/ la période autour du test VIH (*HIV test* en anglais), ii/ la période précédant l'initiation des TARV (*pre-ART care*), iii/ la période succédant à l'initiation des TARV (*ART care*) (Figure 7). Dans le cadre de cette thèse, je me suis plus particulièrement intéressée à la deuxième période de ce continuum dans les soins VIH, c'est-à-dire à ce qu'il se passe entre le diagnostic du VIH et l'initiation des TARV.

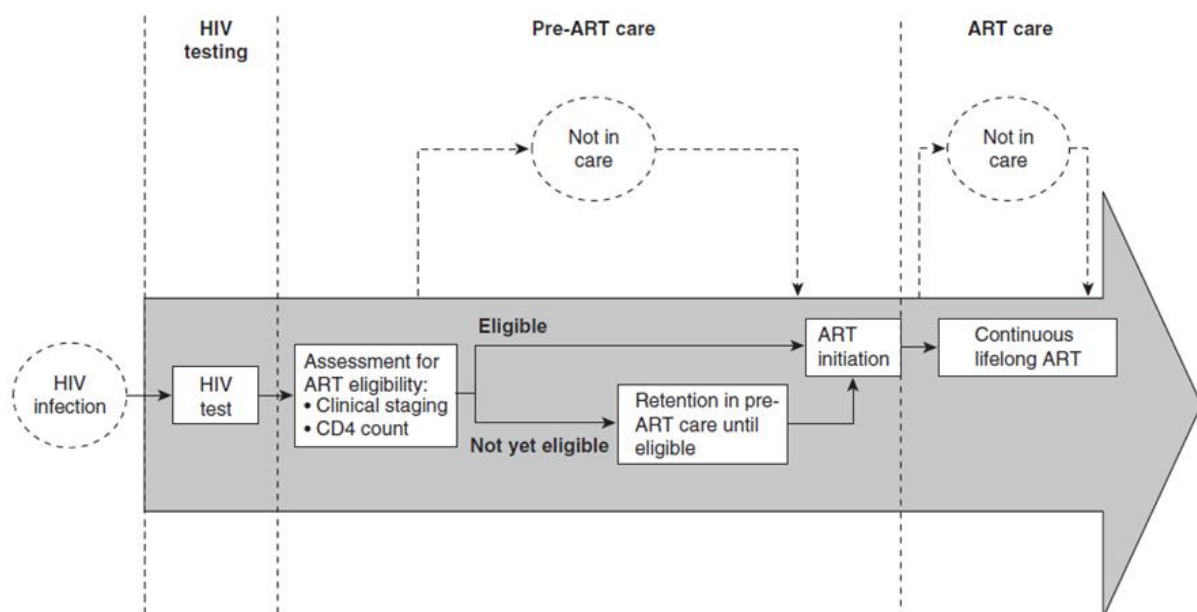


Figure 7. Parcours de soins pour les personnes dépistées séropositives au VIH – source : Kranzer et al, J Int AIDS Soc 2012.

En général, lorsqu'une personne est dépistée séropositive au VIH, il lui est fortement conseillé de se rendre dans un centre de santé pour effectuer un bilan clinique et biologique qui permettra, entre autre grâce à la mesure du taux de CD4, de définir son statut vis-à-vis de l'éligibilité aux TARV (50). Si la personne est éligible aux TARV, il lui sera le plus souvent proposé de participer à quel que sessions d'éducation sur la prise des traitements avant de pouvoir initier les TARV. Cette préparation à l'initiation des TARV varie selon le contexte et l'offre de soins. Si la personne n'est pas

immédiatement éligible aux TARV, elle sera encouragée à revenir régulièrement en clinique pour vérifier son état clinique et biologique afin qu'elle puisse initier les TARV dès qu'elle deviendra éligible.

La période entre le dépistage du VIH et l'initiation des TARV est souvent décrite comme une succession de trois grandes étapes présentées sous forme d'une cascade de soins VIH pré-TARV (70) (Figure 8) :

- la première étape (*stage 1*) commence lorsqu'une personne apprend sa séropositivité au VIH et se termine lorsqu'elle entre dans les soins VIH.
- la deuxième étape (*stage 2*) comprend tout le suivi clinique et biologique des patients qui ne sont pas encore éligible aux TARV (en général tous les six à 12 mois) et s'arrête dès que l'éligibilité aux TARV est atteinte.
- la troisième étape (*stage 3*) débute une fois que l'éligibilité aux TARV est atteinte et prend fin lors de l'initiation des TARV, une fois que toutes les étapes de préparation à l'initiation des TARV ont été effectuées.

Notons qu'une personne qui est éligible aux TARV dès son premier bilan clinique et biologique passe directement de la première étape à la troisième étape de la cascade de soins VIH pré-TARV.

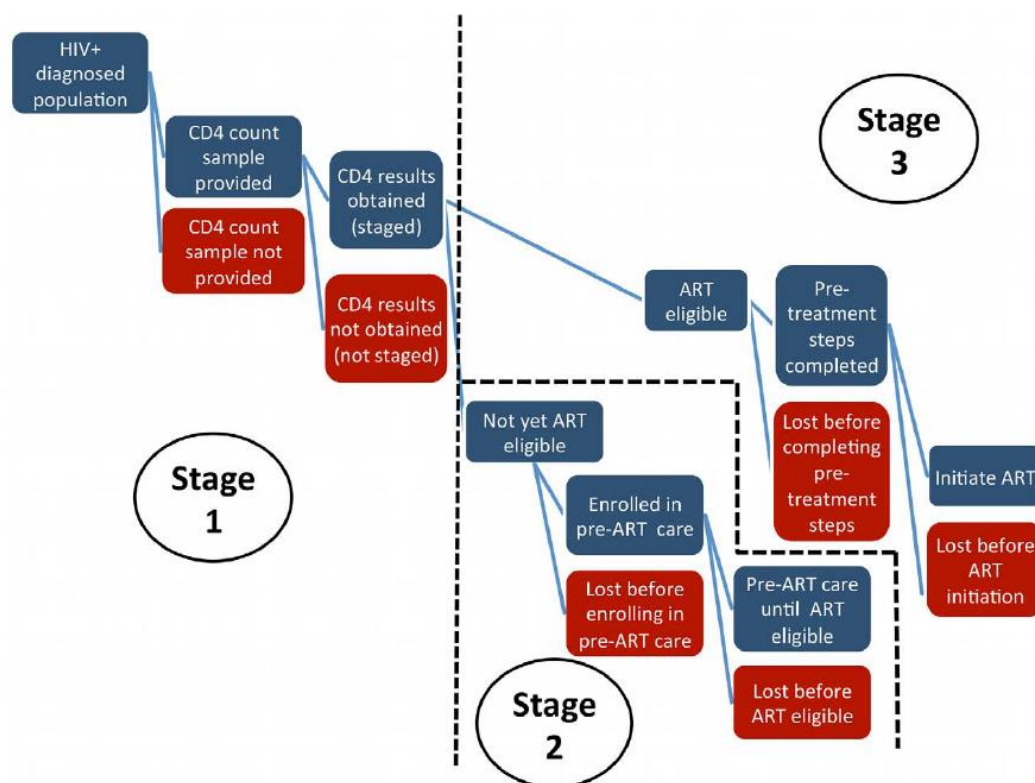


Figure 8. Etapes de la période des soins VIH pré-TARV – source : Rosen et al, PloS Med 2011.

Tandis qu'il y a un consensus à l'échelle internationale sur l'importance de dépister les personnes vivant avec le VIH le plus tôt possible, il est nécessaire que toutes les personnes découvrant leur séropositivité soient retenues dans les soins VIH à chaque étape de la cascade de soins VIH pré-TARV. En effet, la continuité dans les soins est importante, que les patients soient éligibles aux TARV ou non, afin qu'ils reçoivent un suivi clinique et biologique régulier, qu'ils soient informés concernant les stratégies de prévention de la transmission du VIH, et qu'ils initient les TARV dès qu'ils deviennent éligibles (70, 71).

1.3.2 Barrières à chaque étape de la cascade de soins VIH pré-TARV : Etat de la littérature

Une revue de la littérature a été conduite tout au long de la durée de la thèse sur ce sujet de la rétention dans les soins VIH pré-TARV dans la population adulte en Afrique sub-Saharienne. L'équation de recherche initiale pour cette revue de la littérature exploratoire effectuée sur Medline/Pubmed a été créée au début de ma première année de thèse et combinait plusieurs MeSh Terms et MAJR Topics : ((« *HIV Infections/therapy* » [MesH] OR « *HIV Infections/diagnosis* » [MesH]) AND (« *Health Services Accessibility* » [MAJR] OR « *Patient Acceptance of Health Care* » [MAJR] OR « *Antiretroviral Agent/therapeutic use* » [MAJR] OR « *National Health Programs/utilization* » [MAJR] OR « *Primary Health Care/utilization* » [MAJR] OR « *Continuity of Patient Care* » [MAJR]) AND (*liste des pays d'Afrique sub-Saharienne*)). Cette revue de la littérature était réactualisée à fréquence d'environ une fois par mois sur Medline/Pubmed tout au long de ma thèse. Elle était aussi complétée par un suivi régulier des dernières parutions de journaux à comité de lecture ayant une importance majeure concernant la prise en charge du VIH ainsi que des principales conférences internationales qui se sont récemment tenues. Nous décrivons ici les articles ayant utilisé des méthodes quantitatives uniquement.

1.3.2.1 Barrières à l'entrée dans les soins VIH après un diagnostic positif de l'infection à VIH

Comme présenté par Rosen et ses collaborateurs, le fait d'entrer dans les soins VIH après un diagnostic du VIH comprend deux sous-étapes : le fait d'avoir un premier prélèvement sanguin pour la mesure du taux de CD4, et le fait de recevoir le résultat de cette mesure (Figure 8) (70). Si le test VIH est un test rapide dans une clinique proposant le prélèvement sanguin, alors ce prélèvement peut avoir lieu le même jour que le test VIH dans le cas où le diagnostic de ce test est positif. Dans les

autres cas, les personnes nouvellement dépistées sont invitées à se rendre dans un centre pratiquant le prélèvement sanguin. Après ce prélèvement, les patients sont en général invités à revenir dans le centre de soins dans les deux jours à deux semaines qui suivent pour recevoir les résultats de la mesure de leur taux de CD4 et connaître leur statut vis-à-vis de l'éligibilité aux TARV.

i. Définition des mesures et présentation des contextes d'étude

La plupart des articles publiés concernant cette première étape de la cascade de soins VIH pré-TARV font référence au fait d'avoir visité une clinique et/ou d'avoir eu un premier prélèvement sanguin pour la mesure du taux de CD4 dans les un à six mois en général après le diagnostic du VIH (72-88). Seuls cinq articles étudiaient le fait d'avoir complété cette étape en recevant les résultats de la mesure de CD4 (73, 82, 83, 89, 90). La majorité de ces études ont été conduites en Afrique du Sud (72-74, 78, 80-83, 86, 87, 90) ; les autres ont été conduites en Ouganda (75, 85, 89), au Kenya (75, 76), au Mozambique (77, 84) et au Malawi (75).

ii. Facteurs associés à l'entrée dans les soins VIH

Cette première étape et ses barrières ont été assez peu explorées à ce jour. Le diagnostic du VIH et l'entrée dans les soins pouvant s'effectuer dans de multiples lieux, la récolte des données pour l'étude de cette première étape est assez complexe (91).

Plusieurs publications ont montré que les circonstances du test VIH pouvaient influencer l'entrée dans les soins et la réalisation d'une mesure de CD4. Tout d'abord, il semblerait que les circonstances du test VIH (test volontaire *versus* test prénatal) influencent le fait de réaliser la mesure de CD4, mais les associations varient en fonction des sites d'études (77, 81, 84). De plus, les personnes dépistées via des services de test VIH mobiles seraient significativement moins susceptibles d'avoir une mesure de CD4 dans les trois mois après leur diagnostic VIH par rapport aux personnes dépistées via des cliniques fixes (74). Il a enfin été observé dans plusieurs programmes une amélioration temporelle concernant le taux de personnes nouvellement dépistées séropositives au VIH et ayant une mesure de CD4 dans les trois à six mois (72, 75).

Les facteurs individuels ont quant à eux été très peu étudiés à ce jour. Il y aurait cependant quelques tendances avec une entrée dans les soins positivement associée à un âge >20/25 ans (77, 85), le fait d'avoir déjà eu à s'occuper soi-même d'une personne vivant avec le VIH (76), d'avoir déclaré son statut sérologique à un membre de la famille ou au partenaire (78) ou d'avoir des

symptômes de la tuberculose (90). Par ailleurs, le fait de vivre seul(e) (85) ou loin de la clinique (83) seraient des barrières à l'entrée dans les soins VIH.

1.3.2.2 Barrières à la rétention dans les soins VIH pour les patients non encore éligibles

Cette partie a fait l'objet d'un article soumis

Plazy M, Orne-Gliemann J, Dabis F, Dray-Spira R. Retention in pre-antiretroviral care before eligibility in sub-Saharan Africa: systematic review of the literature

Sont présentés ici les résultats principaux. Pour plus d'informations, dont certains tableaux et figures de résultats, voir Annexe 1.

i. Pourquoi une publication sur cette étape précise de la cascade de soins VIH pré-TARV ?

Trois revues de la littérature ont à ce jour été publiées sur la rétention dans les soins VIH entre le diagnostic VIH et l'initiation des TARV (69, 70, 92) mais elles se focalisent principalement sur les périodes 1 et 3 de la cascade de soins VIH pré-TARV, contenant très peu d'informations concernant la rétention dans les soins VIH pour les patients non éligibles aux TARV. Deux de ces revues de la littérature sont centrées sur la quantification des taux de rétention dans les soins VIH sans en étudier les barrières (69, 70) et la troisième présente brièvement quelques barrières à la rétention dans les soins VIH, mais sans distinguer les étapes de la cascade de soins VIH pré-TARV (92). Dans un contexte où de nombreuses interventions sont en train d'être développées, évaluées et mises en place pour augmenter la couverture du test VIH dès les premiers stades de l'infection (93), la rétention dans les soins VIH pour les patients non encore éligibles aux TARV est une étape clé qui nécessite d'être mieux comprise.

Ainsi, les objectifs de la revue de la littérature que nous présentons ici étaient de résumer les connaissances (définitions, taux et barrières) sur la rétention dans les soins pré-TARV pour les adultes qui n'étaient pas encore éligibles aux TARV en Afrique sub-Saharienne.

ii. Méthode

Stratégie de recherche

Nous avons décidé de ne pas utiliser les MeSH Terms de Pubmed pour deux raisons majeures : i/ nous voulions avoir des articles publiés récents alors que les MeSH Terms ne sont disponibles qu'après un délai de plusieurs mois, et ii/ aucun MeSH Terms ne permettait de définir précisément la rétention dans les soins VIH pour les non éligibles ce qui aurait donc amené à une équation de recherche trop large par rapport à l'objectif initial. Nous avons donc créé une nouvelle équation de recherche qui combinait les mots suivant : « HIV », « rétention », et une liste des pays africains à l'exception du Maghreb.

Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons cherché trois bases de données pour cette revue de la littérature : Medline/Pubmed, Scopus et Web of Science. Nous avons aussi vérifié les résumés soumis à plusieurs conférences internationales sur le VIH/Sida (CROI, IAS et ICASA) qui ont eu lieu entre 2011 et 2013.

Sélection des études

Nous avons inclus tous les articles originaux publiés entre le 1^{er} janvier 2002 et le 21 janvier 2014 pour lesquels les auteurs utilisaient des méthodes quantitatives et reportaient clairement les taux de rétention dans les soins VIH pour les adultes non encore éligibles aux TARV.

Concernant les articles publiés, nous avons tout d'abord exclu les articles à partir de la lecture des titres et des abstracts (Figure 9). Après lecture des articles sélectionnés à ce stade, nous avons ensuite exclus ceux qui ne reportaient pas explicitement des taux de rétention dans les soins VIH pour les adultes non encore éligibles aux TARV, et ceux pour lesquels les définitions des mesures présentées n'étaient pas explicites.

Concernant les résumés des conférences, nous avons tout d'abord sélectionné les sessions dont le sujet correspondait à notre revue de la littérature avant de sélectionner les résumés eux-mêmes.

Les auteurs des articles et abstracts finalement retenus ont été contactés s'il manquait des informations pour la revue de la littérature.

Paramètres d'intérêt

Pour chaque étude incluse, nous avons reporté la définition et le taux de rétention dans les soins VIH pré-TARV parmi les adultes non encore éligibles pour les TARV, et nous avons présenté les taux de rétention sous la forme d'incidences cumulées. Nous avons distingué le fait que la mesure de la rétention avait été réalisée entre la première et la deuxième mesure de CD4, ou après la deuxième mesure de CD4, et nous avons décrit comment les décès et les transferts avaient été pris en compte

dans les définitions de la rétention. Nous avons aussi présenté les facteurs associés à la rétention dans les soins pré-TARV quand ils étaient reportés dans des analyses multivariées.

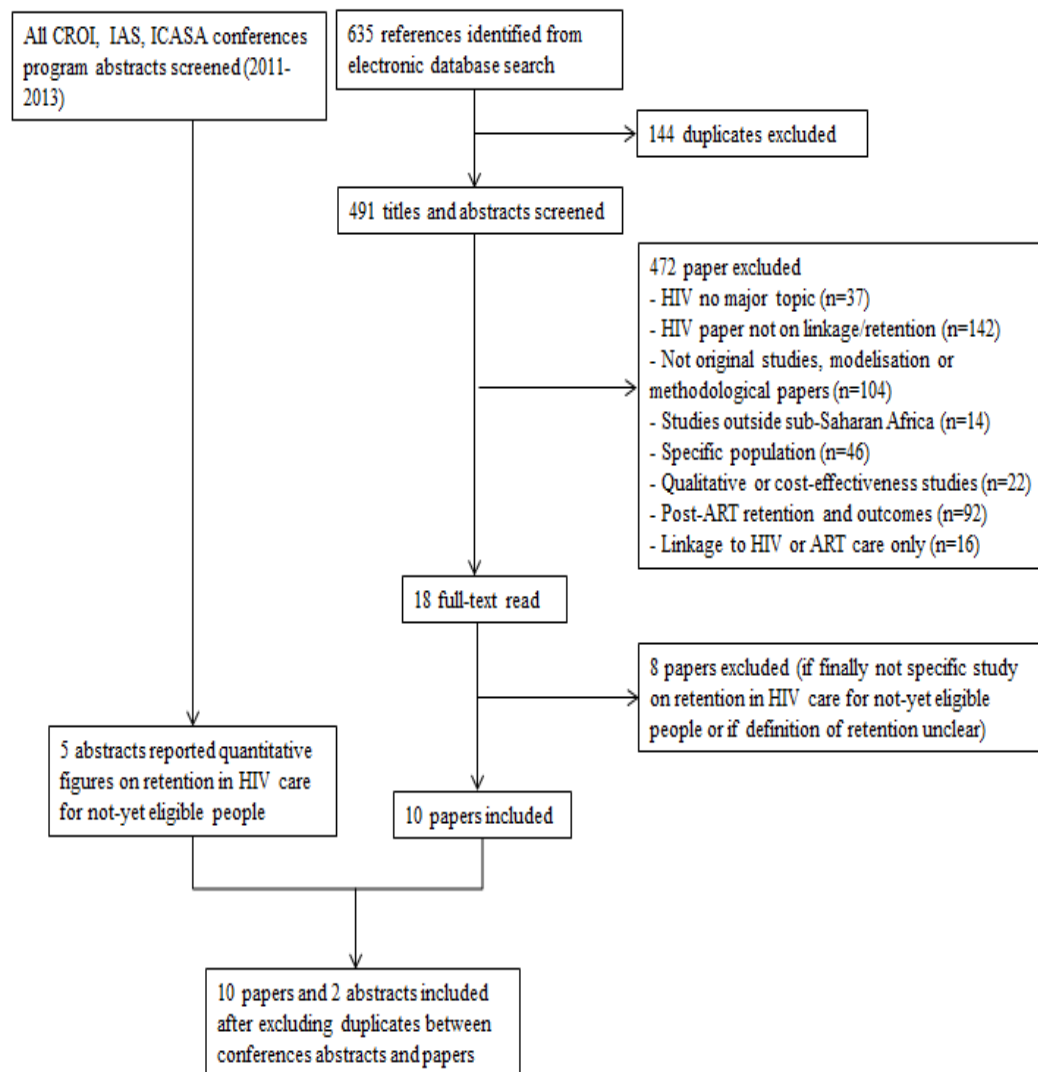


Figure 9. Diagramme de la sélection de la littérature concernant la rétention dans les soins VIH pour les adultes non éligibles aux TARV en Afrique sub-Saharienne.

iii. Résultats et discussion

Sélection des articles

Alors que de nombreux adultes sont perdus de vue avant d'atteindre l'éligibilité pour les TARV, peu d'études ont été publiées sur la rétention dans les soins pré-TARV parmi les adultes non encore éligibles aux TARV. Au total, seuls dix articles (publiés entre 2010 et 2013) (75, 79, 81, 94-100) et deux résumés de conférences (101, 102) ont finalement été inclus dans cette revue de la littérature (Figure 9). La majorité des études ont été conduites entre 2004 et 2012 dans le Sud et l'Est de

l'Afrique, une de ces études étant conduite dans trois pays différents (75) : Afrique du Sud (81, 94, 95, 98), Kenya (75, 96, 97), Ouganda (75, 99), Malawi (75), Mozambique (100) et Zambie (102) ; seulement deux des 12 études retenues ont été conduites en Afrique de l'Ouest : au Nigéria (101) en Guinée-Bissau (79). Six d'entre elles étaient conduites dans des régions urbaines ou péri-urbaines (79, 81, 94, 95, 97, 101), deux dans des régions rurales (96, 98) et quatre dans des contextes à la fois urbains et ruraux (75, 99, 100, 102). Une étude portait spécifiquement sur les femmes enceintes de 18 ans et plus (94). Les critères d'éligibilité variaient selon les pays et étaient basés soit sur le taux de CD4 et le stade OMS (75, 79, 96, 97, 100, 102), soit seulement sur le taux de CD4 (81, 94, 95, 98, 99, 101).

Définition des mesures

Les définitions des mesures de la rétention dans les soins VIH pré-TARV pour les adultes non encore éligibles aux TARV variaient en fonction des études. La majorité des études rapportaient un taux de rétention entre la première et la deuxième mesure de CD4 sur une période d'en général un an (79, 81, 94-96, 98), et une seule étude rapportait clairement un taux de rétention après la deuxième mesure de CD4 (96). Les autres articles rapportaient des taux de rétention de l'entrée dans le programme à la fin de l'étude, quel que soit le nombre de mesures de CD4 (75, 99, 101, 102). Presque toutes les études excluaient les décès et les transferts pour la mesure de la rétention ; dans un article, les auteurs ont aussi proposé une méthode de suivi (« *tracking* » en anglais) sur un sous-ensemble de la population pour confirmer le statut des patients perdus de vue et ainsi corriger les taux de rétention dans les soins pré-TARV pour les patients non encore éligibles aux TARV (99).

Taux de rétention dans les soins VIH pour les personnes non encore éligibles aux TARV

Les taux de rétention reportés étaient assez bas ; seules trois études rapportaient en effet un taux de rétention >75 % (96, 97, 99). Même si les comparaisons entre études peuvent être difficiles au vu des définitions très différentes les unes des autres, on observe que les plus bas taux de rétention ont été observés parmi les femmes enceintes (23 %) (94) et en Afrique de l'Ouest (27 %) (79).

Barrières associées à la rétention dans les soins VIH pour les personnes non encore éligibles aux TARV

Les facteurs associés à la rétention dans les soins VIH pour les personnes non encore éligibles aux TARV ont essentiellement été étudiés à l'échelle individuelle. Les barrières à la rétention dans les soins VIH les plus souvent observées étaient le fait d'être âgé de moins de 25/30 ans (75, 79, 95, 99, 100) et d'être de sexe masculin (75, 95, 98). Une étude a aussi montré que les femmes enceintes étaient significativement moins susceptibles d'être retenues dans les soins que les femmes non

enceintes (100). La religion et la nationalité ont aussi été investiguées, mais n'ont pas été reportées comme étant associées à la rétention dans les soins VIH pré-TARV.

Par ailleurs, quelques articles suggéraient que des facteurs biologiques pourraient aussi être associés à la rétention dans les soins dans le sens où les patients co-infectés par la tuberculose (75, 95), présentant de l'anémie (79), ayant un indice de masse corporelle ou un poids élevé (75, 97, 99, 100), ou ayant un bas taux de CD4 sont plus retenus dans les soins VIH pré-TARV (75, 98).

Seules deux articles suggéraient une association entre la distance à la clinique et la rétention dans les soins VIH avec cependant des résultats différents : au Kenya, les patients habitant à moins de cinq kilomètres de la clinique étaient plus susceptibles d'être retenus dans les soins VIH pré-TARV que ceux habitant au-delà (96), alors qu'en Zambie, les patients habitant à moins de 20 kilomètres de la clinique étaient moins susceptibles d'être retenus dans les soins pré-TARV que ceux habitant au-delà (102).

Enfin, deux études ont montré que l'introduction du cotrimoxazole a augmenté les chances de rétention dans les soins VIH pré-TARV au Kenya (97) et au Nigéria (101).

Insuffisance des connaissances

Grâce à cette revue de la littérature, nous avons soulevé une insuffisance des connaissances sur le sujet de la rétention dans les soins VIH parmi les personnes non encore éligibles aux TARV. Premièrement, très peu d'études ont été conduites en Afrique de l'Ouest alors que les systèmes de santé des pays de cette région ont été décrits comme moins efficaces que ceux d'Afrique Australe ou de l'Est. Deuxièmement, trois des 12 études retenues ont reporté que, après une deuxième mesure de CD4, environ 70 % des adultes n'étaient toujours pas éligibles pour les TARV (95, 98, 100) ; cependant, seul un article a clairement mesuré la rétention dans les soins après la deuxième mesure de CD4 (96). Alors qu'il y a un consensus à vouloir tester les personnes de plus en plus tôt, la période entre le diagnostic du VIH et l'initiation des TARV peut durer plusieurs années (93) ; il est ainsi nécessaire de documenter plus en détail la rétention à moyen et long terme pour les personnes non encore éligibles aux TARV. Troisièmement, la vérification du statut vital des patients sur le terrain, comme proposé par Namusobya et ses collaborateurs (99), pourrait permettre de corriger les taux de rétention observés. Enfin, les 12 études retenues ont montré des facteurs socio-démographiques et logistiques associés à la rétention dans les soins. Cependant, le rôle des facteurs programmatiques et logistiques (comme le temps/la distance pour aller à la clinique, le temps d'attente en clinique ou les dépenses effectuées pour aller en clinique) ainsi que les connaissances et perceptions du VIH au niveau individuel et communautaire ont été très peu étudiés. Par ailleurs, comme discuté par Boyles et ses collaborateurs (103), l'une des raisons d'une faible rétention dans les soins VIH pré-TARV serait aussi que les personnes non éligibles peuvent avoir une mauvaise perception des TARV et penser que

ces derniers ne sont nécessaires qu'une fois qu'ils sont symptomatiques et qu'il n'y a donc pas besoin de retourner en clinique avant d'atteindre ce stade.

1.3.2.3 Barrières à l'initiation des antirétroviraux après avoir atteint les critères d'éligibilité

La couverture antirétrovirale est un indicateur recommandé par l'ONUSIDA et l'OMS pour évaluer les programmes de soins VIH (104). De nombreux articles ont été publiés en ce sens pour mieux estimer les besoins de chaque programme et/ou comprendre les barrières à l'accès aux TARV (70, 92, 105). La dernière méta-analyse réalisée incluant 18 études conduites en Afrique subsaharienne estimait qu'environ 63 % des personnes éligibles aux TARV avaient effectivement initié les traitements au cours des périodes d'observations (92).

i. Définition des mesures et présentation des contextes d'étude

La majorité des études décrivant les facteurs associés à l'initiation des TARV en Afrique subsaharienne était conduite de façon prospective (73, 79-81, 94, 95, 106-114). La plupart de ces études étaient conduites en Afrique du Sud (73, 80, 81, 94, 95, 108, 110) ; les autres étant conduites au Malawi (107, 111), Kenya (109, 111, 112), au Nigeria (106) ou en Guinée-Bissau (79).

Ces facteurs associés au fait d'être sous TARV ont aussi été explorés en Zambie au sein d'une étude réalisée selon un schéma d'étude transversale (115) et une autre selon un schéma d'étude cas-témoins (116).

Enfin, les facteurs associés à l'initiation tardive des TARV (définie en fonction du taux de CD4 : ≤ 50 ou ≤ 100 cellules/mm³) ont aussi été décrits au Mozambique (117) et en Ouganda (118, 119).

ii. Facteurs associés à l'initiation des TARV après avoir atteint le stade de l'éligibilité

Plusieurs barrières socio-démographiques à l'initiation des TARV ont été observées de manière constante parmi les personnes éligibles, comme le fait d'être de sexe masculin (73, 80, 110, 111) ou d'être à un âge $< 30/35$ ans (109-111, 113). Cependant, il semble qu'il y ait des variations selon le contexte concernant l'association entre l'initiation des TARV et le niveau d'éducation (106, 109, 114)

ainsi que l'emploi (73, 114). Les coûts associés au déplacement en clinique et le niveau économique des patients semblaient aussi être une barrière à l'initiation des TARV (109, 112, 115, 116).

Il a par ailleurs été montré que les personnes qui n'initiaient pas les TARV étaient aussi plus susceptibles de déclarer une peur de la stigmatisation de la part de l'entourage (115, 116) ainsi que de ne pas connaître une personne de l'entourage séropositive au VIH (73).

Enfin, les taux d'initiation des TARV seraient significativement plus faibles parmi les personnes ayant des taux élevés de CD4 par rapport à celles ayant des taux de CD4 très faibles (106, 114), et parmi les individus éligibles selon leur seul taux biologique de CD4 par rapport à ceux éligibles de par leur stade clinique OMS (107, 113).

Bien que, depuis 2011, de plus en plus d'articles soient publiés sur cette troisième étape de la cascade de soins VIH pré-TARV, on observe que les facteurs associés à l'initiation des TARV parmi les personnes éligibles aux TARV peuvent différer selon le contexte étudié. Il est donc essentiel de continuer les efforts pour mieux comprendre et prendre en compte les spécificités concernant les caractéristiques socio-culturelles et économiques de chaque programme de soins VIH, dans l'objectif d'améliorer la couverture thérapeutique. C'est ce que nous avons tenté de faire dans le cadre de cette thèse.

II. Justification et Objectifs de la thèse

II.1 Justification de la thèse

Alors que les recommandations internationales vont dans le sens d'une initiation de plus en plus précoce des TARV, la couverture antirétrovirale est encore loin d'être optimale en Afrique subsaharienne, région qui abrite plus de 70 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde. Lorsque j'ai commencé ma thèse en 2011, très peu d'articles avaient été publiés sur la rétention dans les soins VIH pré-TARV, notamment en Afrique du Sud qui, avec une prévalence de près de 18 %, est l'un des pays les plus touchés au monde par l'épidémie du VIH. C'est en 2004 que les TARV sont devenus disponibles gratuitement dans les programmes de soins VIH à l'échelle nationale ; cependant, malgré une augmentation rapide de la couverture antirétrovirale depuis la mise en place de ces programmes de soins VIH à travers le pays, environ 20 % des adultes sud-africains éligibles aux TARV n'étaient pas sous traitements en 2012.

De plus, au début de ma thèse en 2011, l'essai randomisé et communautaire ANRS 12249 TasP (*Treatment as Prevention*), au sein duquel mes Directeurs de thèse étaient directement impliqués, se mettait en place en Afrique du Sud. Cet essai, qui est actuellement en cours, vise à démontrer les bénéfices d'un dépistage du VIH biannuel à domicile et d'un traitement le plus précoce possible en termes de réduction d'incidence du VIH à l'échelle communautaire. Il prend place dans une zone rurale de la région du KwaZulu-Natal très fortement touchée par le VIH : le sous-district de Hlabisa. Les objectifs de la première phase de cet essai sont d'étudier la faisabilité et l'acceptabilité d'une telle stratégie de « *Test and Treat* » ; l'une des questions majeures étant de savoir si, après une proposition de traitement précoce, les personnes concernées vont accepter de se rendre en clinique et d'initier les TARV quel que soit leur stade clinique ou biologique.

Si cette stratégie « *Test and Treat* » est évaluée faisable et acceptable avec un impact positif sur la réduction de l'incidence du VIH au sein d'une communauté, elle pourra être mise en place à large échelle avec notamment une proposition d'une initiation des TARV à toutes les personnes vivant avec le VIH. Alors que la couverture antirétrovirale selon les recommandations en vigueur est encore loin d'être optimale, il est donc urgent de mieux comprendre quelles sont les barrières à l'accès aux TARV en prenant en compte les spécificités de chaque région. Ainsi, en parallèle de la mise en œuvre de cet essai ANRS 12249 TasP, nous nous sommes interrogés sur les niveaux et les barrières d'accès aux soins VIH et au TARV dans la région concernée, une zone rurale sud-africaine particulièrement touchée par l'infection à VIH et où un large programme décentralisé de soins VIH est présent depuis 2004. Quel est le profil des individus entrant dans le programme de soins VIH de Hlabisa ? Combien

de personnes sont éligibles aux TARV à l'entrée dans le programme ou le deviennent au cours du suivi ? Quels sont les pourcentages d'initiation des TARV parmi ces individus éligibles aux TARV ? Est-ce que ces taux d'initiation des TARV ont évolué au cours du temps à mesure que les nouvelles recommandations pour initier les TARV (passant d'un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³ à 350 cellules/mm³) prenaient effet au sein du programme ? Et quelles sont les barrières socio-démographiques et économiques à l'initiation des TARV à l'échelle de l'individu et à celle du foyer ? En apportant des éléments à toutes ces questions, nous espérons que les résultats de cette thèse permettront i/ aux autorités de santé du KwaZulu-Natal et aux responsables du programme de soins de Hlabisa d'être informés quant à l'évolution et aux spécificités de l'accès aux soins VIH dans la région concernée, ii/ aux investigateurs de l'essai TasP de mieux comprendre le contexte de la région en terme d'accès aux soins VIH ainsi que d'éclairer la conduite de l'essai sur le terrain, et iii/ d'apporter des connaissances pour la communauté scientifique quant aux barrières à l'accès aux soins dans un large programme VIH décentralisé d'une région rurale sud-africaine. Le but ultime de cette thèse étant d'appréhender les questions qui pourraient se poser avec la proposition d'une initiation de plus en plus précoce des TARV, comme suggérée avec l'arrivée de stratégies telles que « *Test and Treat* » ou « *Treatment as Prevention (TasP)* ».

II.2 Objectifs de la thèse

II.2.1 Objectif général

L'objectif général de cette thèse est de comprendre quelles sont les barrières à l'initiation des TARV chez les adultes dans le sous-district de Hlabisa dans la région du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud.

II.2.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont de

- Décrire le suivi des patients vivant avec le VIH de l'entrée dans un programme de soins jusqu'à l'initiation des antirétroviraux cette zone rurale d'Afrique du Sud.
- Mesurer l'évolution des taux d'initiation des TARV suite à l'expansion des critères d'éligibilité dans cette région.
- Décrire les barrières socio-démographiques et économiques à l'initiation des TARV, à l'échelle individuelle et à l'échelle de la communauté.

III. Contexte de la recherche dans le sous-district de Hlabisa

III.1 Organisation de la recherche dans le sous-district de Hlabisa

III.1.1 Présentation générale du sous-district de Hlabisa

III.1.1.1 Situation géographique

Le KwaZulu-Natal est une région située à l'Est de l'Afrique du Sud. Le district de uMkhanyakude est situé au Nord-Est de cette région (Figure 10.A) et est lui-même composé de cinq sous-district (Figure 10.B) : le sous-district de uMhlabuyalingana au Nord, celui de Jozini au Nord-Ouest, celui de Big Five False Bay au centre, celui de Mtubatuba au Sud-Est et enfin celui de Hlabisa au Sud-Ouest. Ce dernier est traversé par le « Hluhluwe/Imfolozi game park », l'une des plus anciennes réserves naturelles du pays.

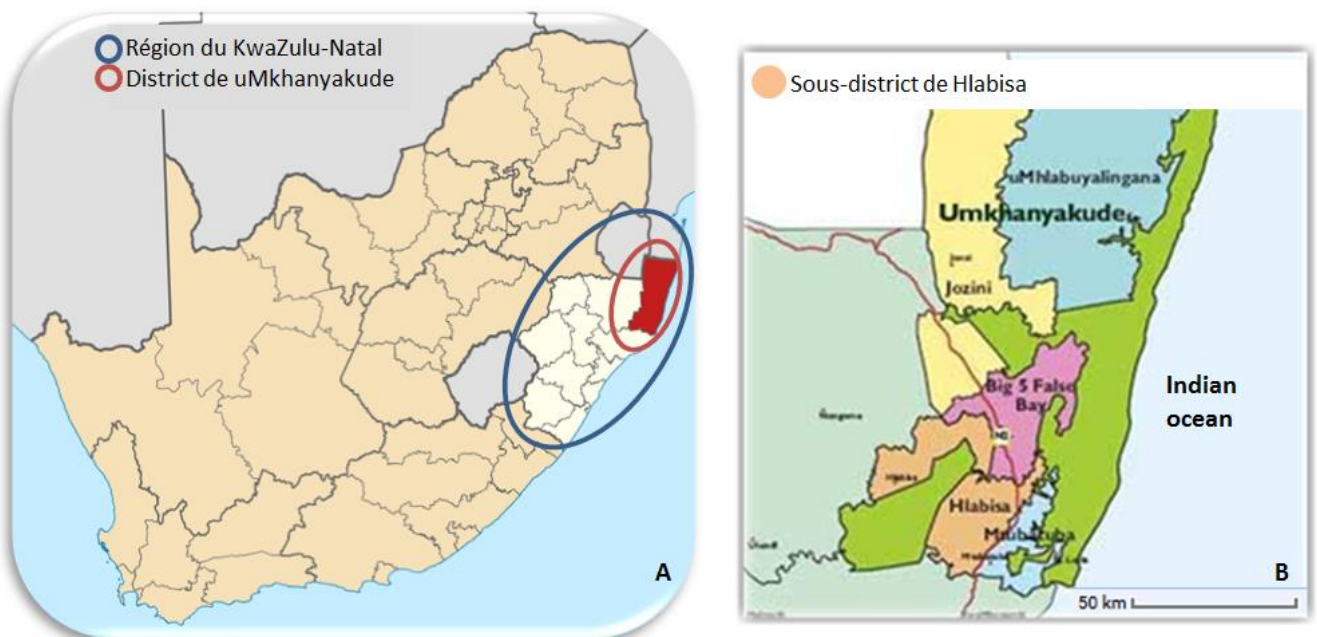
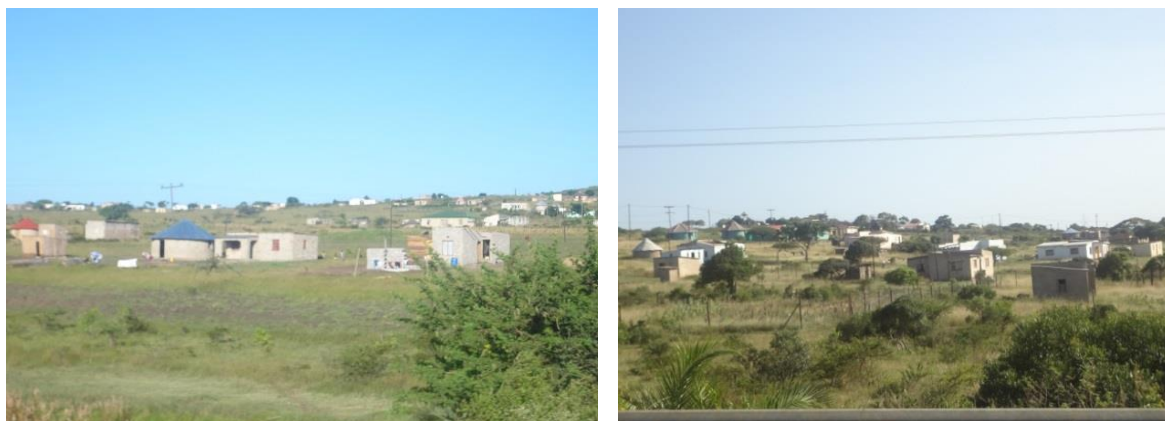


Figure 10. Cartes de la région étudiée.

A. Carte de l'Afrique du Sud indiquant la région du KwaZulu-Natal et le district de uMkhanyakude.

B. Zoom sur le district de uMkhanyakude et ses cinq sous-districts.

Le sous-district de Hlabisa, où vivent près de 228 000 personnes, est situé dans une zone rurale d'environ 1 555 km². L'habitat y est très dispersé (voir photos ci-dessous) mis à part dans le « township »²³ de KwaMsane, localisé à la frontière avec le sous-district de Mtubatuba (sous-district plus urbanisé avec un centre d'échanges où l'on peut notamment trouver de nombreux petits supermarchés, des banques et une poste) ; la densité de population peut ainsi aller de 20 à 3000 habitants par km² (120).



Photos prises au sein du sous-district de Hlabisa (source : M.Plazy, 2013)

III.1.1.2 Situation socio-démographique et économique

Le district de uMkhanyakude où se trouve le sous-district de Hlabisa est l'une des zones les plus pauvres d'Afrique du Sud, même si d'importants progrès ont été obtenus au cours de la dernière décennie, comme le montre le dernier recensement national sud-africain de 2011²⁴.

Concernant le niveau d'éducation, le taux d'adultes de 20 ans et plus n'ayant jamais été scolarisés est passé de plus de 46 % en 2001 à environ 25 % en 2011, et le taux d'adultes diplômés d'un Grade 12 (équivalent baccalauréat en France) ou plus est passé de 15 % en 2001 à 30 % en 2011. Le taux de chômage, bien que toujours élevé, a par ailleurs diminué de 2001 à 2011, passant de près de 63 % à près de 43 %.

Au niveau des caractéristiques du foyer, le revenu moyen annuel était de 47 021 rands (soit environ 270 euros/mois/foyer) en 2011, et reste donc l'un des plus faibles de la région du KwaZulu-

²³ Sous le régime de l'Apartheid, on appelait « township » les zones délimitées où étaient regroupées les populations exclues (noires, colorées ou indiennes). Le township de Kwa Msane était un township noir.

²⁴ Census (=recensement) 2011 de la région du KwaZulu-Natal :

http://www.statssa.gov.za/Census2011/Products/KZN_Municipal_Report.pdf

Natal, dont le revenu moyen annuel était de 83 050 rands (soit environ 480 euros/mois/foyer) au cours de la même année. Par ailleurs, alors que moins de 25 % des foyers possédaient une télévision ou un frigo en 2001, ils étaient plus de 40 % à posséder l'un et/ou l'autre en 2011. Enfin, en 2001, plus de 57 % des foyers n'avaient pas accès à l'eau potable par canalisation et plus de 57 % n'avaient pas de toilettes ; ces pourcentages ont fortement diminué en dix ans, passant à 38,2 % et 18,4 %, respectivement, en 2011.

III.1.2 L'Africa Centre for Health and Population Studies

Le sous-district de Hlabisa dispose d'un centre de recherche d'excellence rattaché à l'Université du KwaZulu-Natal : l'Africa Centre for Health and Population Studies (« Africa Centre » dans la suite du document). Il a été créé en 1997-1998 par le Wellcome Trust (fondation anglaise) en partenariat avec le Conseil de recherches médicales (MRC) sud-africain. Les recherches conduites dans ce centre portent notamment sur les questions de population et de santé dans cette région rurale où l'épidémie du VIH touche une grande partie de la population. Les chercheurs travaillant dans ce centre de recherche sont de spécialités diverses : épidémiologistes, démographes, anthropologues, sociologues, psychologues, virologistes, bio-informaticiens.

III.1.3 La surveillance démographique

III.1.3.1 Présentation générale de la surveillance démographique

L'une des principales activités de l'Africa Centre est, depuis 2000, de réaliser une surveillance démographique et de santé auprès d'une sous-partie de la population du sous-district de Hlabisa (120) (Figure 11). Environ 85 000 individus répartis dans 11 000 foyers vivent dans cette zone large de 438 km². La langue maternelle de la quasi-totalité de la population est le Zoulou.

La surveillance démographique est directement rattachée à un centre de gestion des données au sein même de l'Africa Centre (le « Data centre »), qui génère puis traite les questionnaires utilisés sur le terrain. Les données sont recueillies par des « fieldworkers » (personnes travaillant sur le terrain) à partir de questionnaires papier administrés en face à face au sein même des habitations²⁵. Une fois recueillies, les données sont scannées quotidiennement sur les ordinateurs du « Data centre » par

²⁵ Procédures complètes de la récolte des données de la surveillance démographique de l'Africa Centre : <http://www.africacentre.ac.za/Portals/0/ACDIS%20Fieldwork%20Manual%202008.pdf>

des personnes spécialement formées à ce travail et sont rentrées dans une base de données appelée « ACDIS » (Africa Centre Demographic Information System).

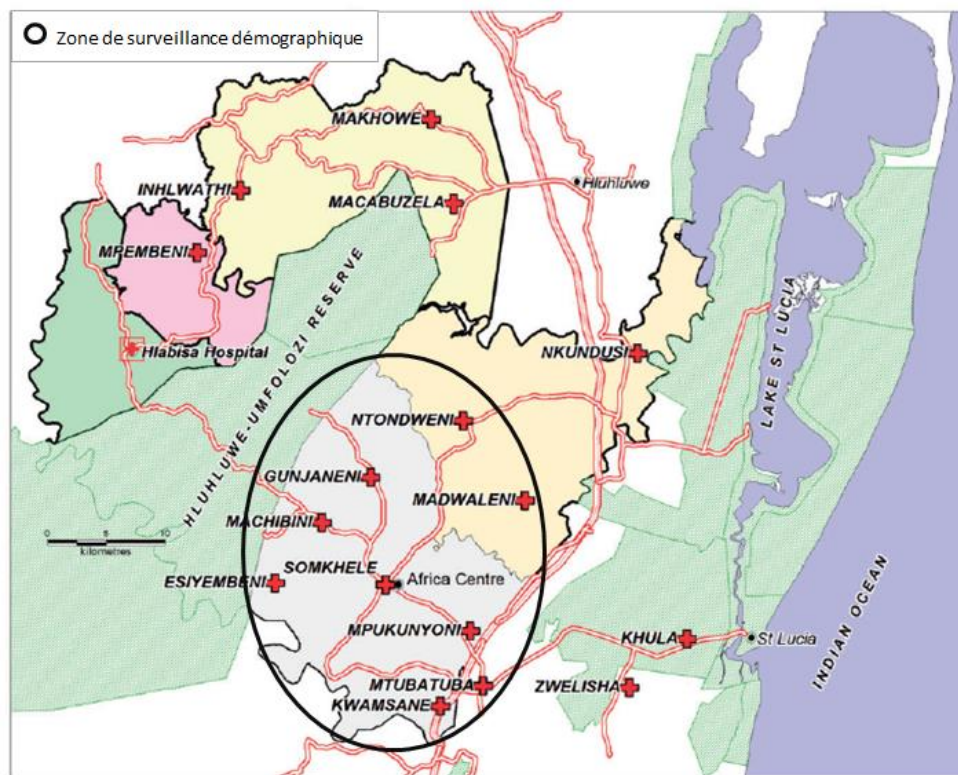


Figure 11. Carte du sous-district de Hlabisa incluant la zone de surveillance démographique et les différentes cliniques du programmes de soins VIH de la région – source : Houlihan et al, *Int J Epidemiol* 2011.

III.1.3.2 Données recueillies

Cette surveillance démographique est réalisée à l'échelle du foyer ainsi qu'à l'échelle de l'individu. Selon une étude réalisée entre 2003 et 2006, la participation à la surveillance démographique est très élevée (>99 %) (120).

i. Données recueillies à l'échelle du foyer

A l'échelle du foyer, les données sont recueillies auprès du chef du foyer (ou une autre personne du foyer si le chef du foyer est absent).

La première partie des données recueillies à l'échelle du foyer concerne les mouvements de population au sein du foyer ; le chef du foyer renseigne donc le nombre de personnes (adultes et

enfants) faisant partie du foyer, en indiquant, pour chacune de ces personnes, leur sexe et leur date de naissance ainsi que si la personne est résidente (c'est-à-dire qu'elle passe la majorité de ses nuits dans le foyer) ou non. Il renseigne aussi sur les décès, les naissances et les migrations des différents membres de son foyer. Jusqu'à 2012, ces données étaient recueillies deux fois par an ; depuis 2012, elles sont recueillies trois fois par an.

La deuxième partie des données recueillies à l'échelle du foyer concerne le statut socio-économique du foyer, comme par exemple l'accès à l'eau potable, aux toilettes et à l'électricité, ainsi que le mobilier et appareils électro-ménager présents dans le foyer. Ces données sont recueillies une fois par an.

Par ailleurs, l'utilisation d'un système d'informations géographiques permet de pouvoir localiser les foyers de manière précise.

ii. Données recueillies à l'échelle de l'individu

Le chef du foyer, avec l'aide des autres membres du foyer, renseigne aussi sur le niveau d'éducation (pour les membres du foyer de six ans et plus) et l'activité salariée (pour les membres du foyer de 18 ans et plus), ainsi que sur les aides financières reçues par les différents membres du foyer. Ces données sont recueillies une fois par an.

III.1.3.3 Ethique

La surveillance démographique de l'Africa Centre a été approuvée par le Comité d'Ethique sur les Recherches Biomédicales de l'Université du KwaZulu-Natal (E009/00) ; cette autorisation éthique est confirmée annuellement.

III.2 Épidémiologie et prise en charge du VIH dans le sous-district de Hlabisa

III.2.1 Épidémiologie du VIH dans le sous-district de Hlabisa

La prévalence du VIH est très élevée dans le sous-district de Hlabisa. Une étude réalisée dans la zone de surveillance démographique a estimé que 29 % des adultes de 15 à 49 ans vivaient avec le VIH en 2011 (121). Ces prévalences varient significativement selon le sexe et l'âge : en 2011, l'infection à VIH touchait en effet près de 45 % des femmes de 25-49 ans, contre moins de 30 % des hommes du même groupe d'âge (Figure 12).

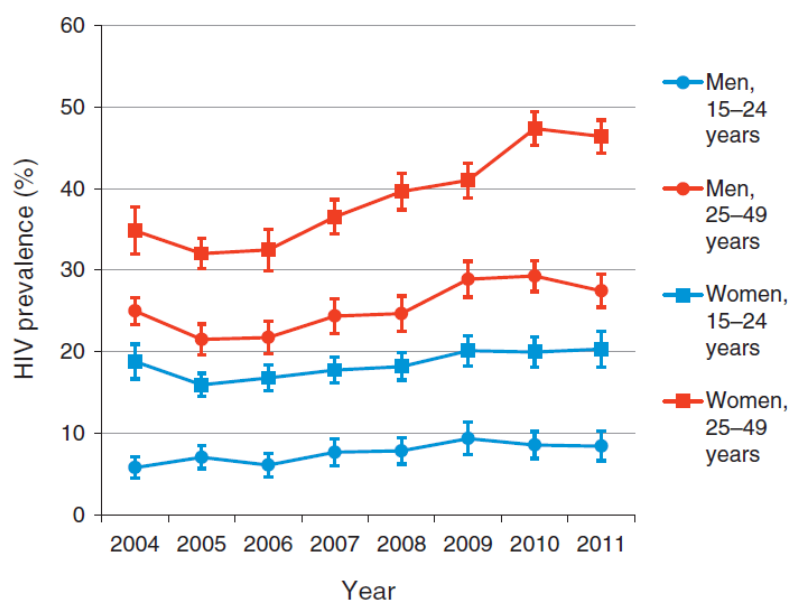


Figure 12. Prévalences du VIH estimées en fonction du sexe et de l'âge (et intervalles de confiance à 95 %), sous-district de Hlabisa, 2004-2011 (estimations « imputed-adjusted ») – source : Zaidi et al, AIDS 2013.

III.2.2 Programme de soins et traitements VIH de Hlabisa

III.2.2.1 Présentation générale du programme VIH de Hlabisa

Pour répondre au premier Plan national pour l'accès aux soins et traitements VIH de 2004, le Département de la Santé du KwaZulu-Natal et l'Africa Centre ont mis en place un programme décentralisé de soins et traitements VIH dans le sous-district de Hlabisa (122). Ce programme a été

co-financé via l’Africa Centre par la Fondation américaine EGPAF (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation) dans le cadre de la PTME (entre le 1^{er} août 2004 et le 31 décembre 2006) et par le PEPFAR ainsi que via le Département de la Santé par l’Agence des Etats-Unis pour le Développement International (USAID) (entre le 1^{er} mai 2005 et le 31 janvier 2013). Depuis 2013, le programme est entièrement financé par le Département de la Santé du KwaZulu-Natal.

Aujourd’hui, ce programme décentralisé comporte 17 cliniques de soins primaires réparties dans le sous-district de Hlabisa (Figure 11), dont six cliniques se trouvent dans la zone de surveillance démographique.

III.2.2.2 Offre de dépistage VIH et organisation des soins dans le sous-district de Hlabisa

i. Offre de dépistage

Le dépistage de l’infection à VIH est basé sur un test VIH ELISA rapide de recherche des anticorps, qui, s’il est positif, est confirmé par un second test VIH rapide. Les résultats du dépistage sont ainsi disponibles en quelques minutes ce qui permet d’éviter un déplacement supplémentaire en clinique pour les personnes testées. Chaque dépistage du VIH est accompagné d’un conseil pré-test au cours duquel le conseiller explique les conséquences possibles (positives et négatives) de la réalisation d’un test VIH, et est suivi d’un conseil post-test concernant notamment les mesures à prendre en fonction du résultat du test VIH.

Le dépistage du VIH est offert dans chacune des cliniques du programme et le test VIH peut être réalisé à plusieurs occasions : lors d’une demande directe et volontaire d’un conseil et test VIH, lors d’une visite prénatale pour les femmes enceintes, ou lors du dépistage de la tuberculose ou d’une autre infection opportuniste. Dans ce dernier cas, les personnes dépistées sont souvent à un stade déjà bien avancé de l’infection. A noter que les services concernant la tuberculose sont intégrés aux services VIH depuis mars 2008 (123) ; en revanche, même si les services de santé prénatale sont souvent localisés dans les mêmes bâtiments ou à proximité, ils ne sont pas complètement intégrés aux services VIH.

Entre 2009 et 2013, il a aussi été proposé un dépistage du VIH à domicile et en communauté (124). Comme son nom l’indique, le dépistage à domicile consistait à la proposition d’un conseil et

test VIH dans les foyers visités par les conseillers du programme. Le dépistage mobile en communauté s'organisait à l'aide de camions et/ou de tentes disposés dans des lieux faciles d'accès et permettant de conseiller et tester environ six personnes en même temps tout en respectant la confidentialité. Lorsque le résultat du test VIH était positif, la personne nouvellement diagnostiquée était invitée à se rendre dans la clinique du programme VIH de Hlabisa la plus proche.

ii. Offre de soins VIH pour les personnes dépistées séropositives au VIH

Une fois à la clinique, un prélèvement de sang veineux est effectué, afin, entre autres, de mesurer le taux de CD4 permettant de définir l'éligibilité à l'initiation des TARV de la personne nouvellement diagnostiquée (pour les tests VIH réalisés directement en clinique, le prélèvement sanguin est normalement effectué le jour même). Cette personne est ensuite invitée à revenir à la clinique dans les cinq à dix jours pour recevoir les résultats de cette mesure des CD4 ; si elle éligible aux TARV, elle est alors invitée à participer à trois sessions d'éducation sur le VIH et les TARV – sur une période d'environ deux semaines – avant de pouvoir initier son traitement ; si elle n'est pas éligible aux TARV, elle est invitée à revenir pour effectuer une nouvelle mesure de CD4, dans un délai de six mois si le taux de CD4 est ≤ 500 cellules/mm³ ou de un an si le taux de CD4 est > 500 cellules/mm³.

Alors que les antirétroviraux n'étaient disponibles que dans quelques cliniques jusque fin 2006, le programme s'est ensuite conséquemment élargi permettant à toutes les cliniques du programme de proposer une initiation des TARV au cours de l'année 2007.

iii. Délégation des tâches

L'Afrique du Sud manquant de médecins pour répondre à l'ampleur de l'épidémie de VIH, de nombreux programmes se sont organisés en proposant une délégation des tâches entre les soignants (« *task-shifting* » en anglais), stratégie qui a été montrée comme efficace au niveau international (125, 126). Ainsi, le programme de soins VIH de Hlabisa fonctionne essentiellement avec des infirmiers et des conseillers présents dans chacune des cliniques. Jusqu'à 2011, seuls les médecins (au nombre de cinq à six temps plein) pouvaient prescrire une initiation des TARV et il existait donc des « jours d'initiation » dans chacune des cliniques. Depuis 2011, ce sont les infirmiers qui prescrivent les initiations des TARV ; les médecins (au nombre de trois temps plein en 2012) sont disponibles pour les cas les plus graves (notamment les cas d'échec de traitements de première ligne).

III.2.2.3 Evolution des recommandations pour initier les TARV au sein du programme de soins VIH de Hlabisa

Les critères d'éligibilité au traitement pour les individus adultes au sein du programme ont évolué au cours du temps conformément aux recommandations nationales :

- *jusqu'au 1^{er} avril 2010* : $CD4 \leq 200$ cellules/mm³ *ou* stade clinique OMS de niveau IV quel que soit le taux de CD4
- *du 1^{er} avril 2010 au 1^{er} août 2011* : $CD4 \leq 350$ cellules/mm³ pour les femmes enceintes et les personnes co-infectées par la tuberculose *ou* stade clinique OMS de niveau IV quel que soit le taux de CD4 *ou* $CD4 \leq 200$ cellules/mm³ pour les autres personnes
- *du 1^{er} août 2011 au 1^{er} avril 2013* : $CD4 \leq 350$ cellules/ μ L pour tous les individus *ou* stade clinique OMS de niveau IV quel que soit le taux de CD4
- *depuis le 1^{er} avril 2013* : aucune condition de taux de CD4 pour les femmes enceintes, les personnes co-infectées par la tuberculose ou celles ayant un stade clinique OMS de niveau III/IV *ou* $CD4 \leq 350$ cellules/ μ L pour tous les autres individus

III.2.2.4 Recueil des données

Ce programme de soins et traitements VIH fonctionne en routine et des données de base sont recueillies avant l'initiation des antirétroviraux : le sexe, l'âge, la clinique d'entrée et les dates des mesures de CD4 ainsi que les taux de CD4 mesurés. Ces données sont rentrées dans les ordinateurs des cliniques et envoyées à l'Africa Centre pour être enregistrées dans la base de données dénommée « ARTemis ».

Les données recueillies en routine dans le programme de soins VIH de Hlabisa peuvent être directement liées à celles recueillies au cours de la surveillance démographique (120, 122).

III.2.2.5 Ethique

L'utilisation des données anonymisées du programme de soins et traitements VIH de Hlabisa a été approuvée éthiquement par l'Université du KwaZulu-Natal (BE066/07) ; cette autorisation éthique est confirmée annuellement.

III.2.3 Evolution de l'utilisation du programme de santé et de la couverture antirétrovirale

Au total, les données enregistrées dans la base ARTemis montrent que 64 787 personnes sont entrées dans le programme de soins VIH de Hlabisa entre le 1^{er} août 2004 et le 16 janvier 2014, dont 1 209 personnes avaient un âge inconnu et 59 243 personnes avaient 16 ans ou plus au moment de la date d'entrée dans le programme. Parmi elles, 26 469 ont initié un TARV.

Lorsqu'on examine l'évolution au cours du temps, on observe que, à partir de 2007, plus de 7 000 personnes sont entrées dans le programme de soins VIH de Hlabisa chaque année (Figure 13-A). Le nombre de personnes ayant initié les TARV a fortement augmenté entre 2007 (année où l'initiation des TARV a été possible dans l'ensemble des cliniques) et 2012 (Figure 13-B), après quoi on observe un léger infléchissement (cette baisse s'expliquant probablement par le grand nombre de personnes ayant initié les TARV les années d'avant).

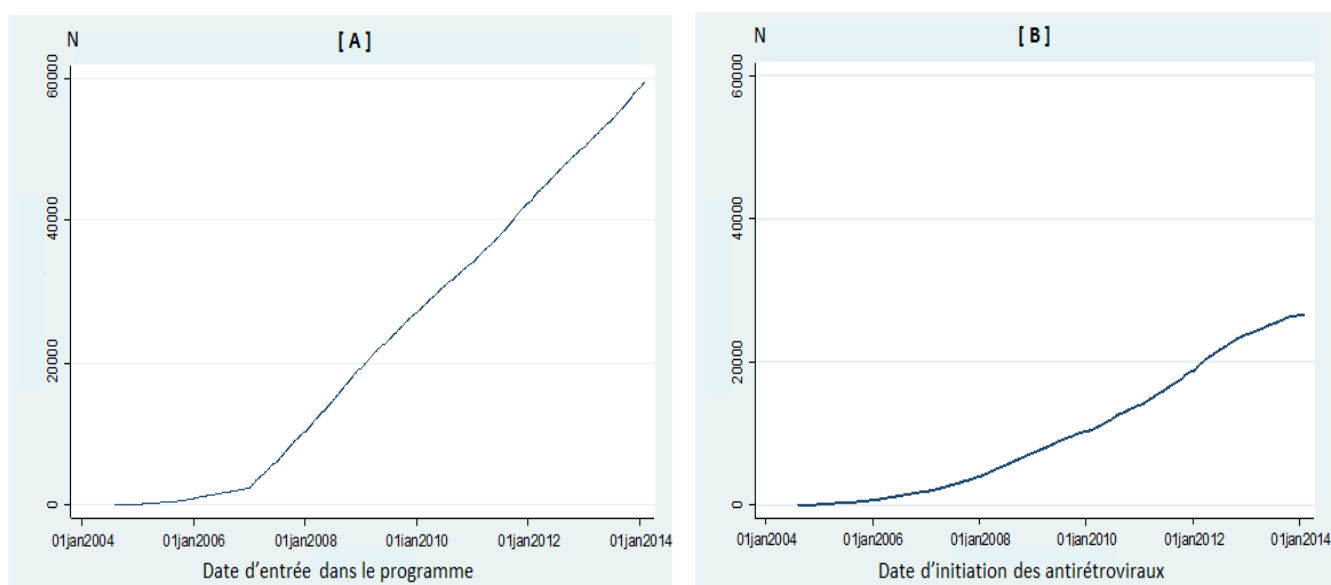


Figure 13. Effectifs cumulés des personnes [A] étant entrées dans le programme VIH de Hlabisa et [B] ayant initié les antirétroviraux au sein de ce programme, au cours du temps depuis 2004.

III.2.4 Impact des TARV sur la santé des populations dans la région

L'augmentation de la couverture antirétrovirale dans cette zone à forte prévalence du VIH a permis d'observer des bénéfices en termes de baisse de la mortalité et de diminution de l'incidence du VIH au cours du temps.

III.2.4.1 Impact des TARV sur la mortalité

Une première étude a montré une réduction significative d'environ 20 % de la mortalité liée au VIH chez les hommes et les femmes de 25-49 ans dès les premières années après la mise en place du programme de soins VIH dans la région, soit entre les années 2002-2003 (avant la délivrance des TARV) et les années 2004-2006 (début de la délivrance des TARV) (25). Dans le même sens, il a plus récemment été montré que le changement du critère d'éligibilité aux TARV a permis de diminuer le taux de décès de 46 % dans les trois mois après l'initiation des TARV entre 2008-2009 (critère d'éligibilité : $CD4 \leq 200$ cellules/mm³) et 2011-2012 (critère d'éligibilité : $CD4 \leq 350$ cellules/mm³) (127). Enfin, une dernière étude montrait une augmentation significative de l'espérance de vie (calculée pour une personne de 15 ans) après l'introduction des TARV dans le sous-district de Hlabisa, passant de 49,2 ans en 2003 à plus de 55 ans en 2008 et jusqu'à 60,5 ans en 2011 (27) (Figure 14).

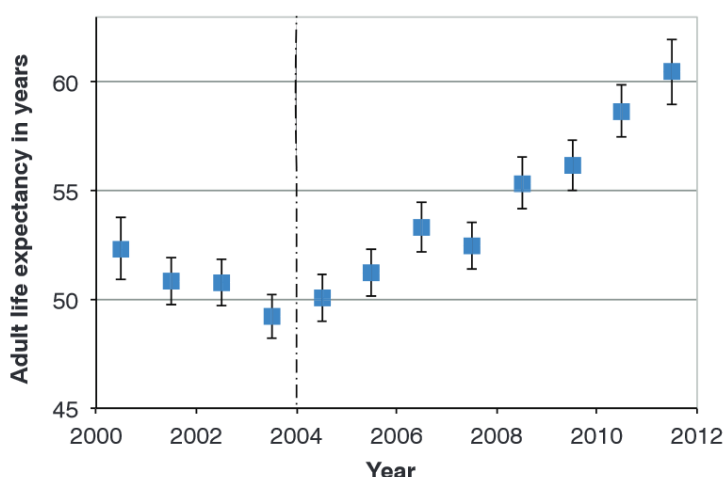


Figure 14. Espérance de vie des adultes dans la zone de surveillance démographique de Hlabisa entre 2000 et 2011 (avant et après l'introduction des antirétroviraux) – source : Bor et al, Science 2013.

III.2.4.2 Impact des TARV sur l'incidence et la prévalence du VIH

Deux études conduites dans la zone de surveillance démographique du sous-district de Hlabisa (où il existe aussi une surveillance de l'infection à VIH) avaient pour objectif de vérifier les bénéfices des TARV sur la diminution de la transmission du VIH. La première étude a été réalisée à l'échelle de la communauté et montrait que le risque de contracter le VIH était réduit de 38 % pour une personne séronégative vivant dans une communauté où la couverture antirétrovirale était élevée (30-40 % des personnes vivant avec le VIH sous TARV) par rapport à si elle vivait dans une communauté avec une faible couverture antirétrovirale (<10%) (40). La seconde étude a été réalisée à l'échelle du foyer et a montré que le risque de contracter le VIH était significativement diminué lorsque les personnes de sexe opposé vivant avec le VIH dans le même foyer étaient sous TARV (128). Les résultats de ces deux études renforcent ainsi l'hypothèse qu'une stratégie de type « *Test and Treat* » permettrait de réduire l'incidence du VIH à l'échelle d'une communauté.

Séjours à l’Africa Centre : Dans le cadre de ma thèse, j’ai effectué quatre séjours en Afrique du Sud, d’une durée totale de 13 mois, durant lesquels j’ai été accueillie au sein de l’Africa Centre. Ces séjours m’ont tout d’abord permis de mieux comprendre le contexte de la recherche : en effet, j’ai pu participer aux activités du centre de recherche et rencontrer les autres chercheurs travaillant sur des questions proches des miennes. J’ai également pu observer ce qu’il se passait sur le terrain en accompagnant les équipes lors de la récolte des données pour la surveillance démographique, lors des dépistages VIH à domicile ou encore lors des consultations dans les cliniques VIH ainsi que le premier cycle de l’essai ANRS 12249 TasP. Par ailleurs, ces séjours m’ont aussi donné l’occasion de collaborer directement avec des chercheurs internationaux contribuant aux recherches menées à l’Africa Centre pour les articles issus de cette thèse.

IV. De l'entrée dans le programme VIH de Hlabisa à l'initiation des TARV

Cette partie a fait l'objet d'un article publié (*Annexe 2*)

Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. Trop Med Int Health. 2014;19(6):680-689

IV.1 Introduction

En Afrique du Sud, près de 6,1 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2012, et 240 000 étaient décédées du VIH la même année (3). Les recommandations pour initier les TARV ont évolué au cours du temps à l'échelle nationale alors que les bénéfices des TARV étaient prouvés, et, depuis mi-2011, l'initiation des TARV est recommandée à toutes les personnes ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³. Les traitements sont disponibles gratuitement dans les programmes de soins VIH d'Afrique du Sud depuis 2004, et la couverture thérapeutique a augmenté rapidement depuis (3, 129). Cependant, en 2012, environ 20 % des adultes éligibles aux TARV selon les recommandations nationales n'étaient pas sous traitement dans le pays (3). De plus, de nombreux individus initient les TARV à un stade trop avancé de la maladie, avec un taux de CD4 très bas et parfois en étant déjà immunodéprimés (3), ce qui augmente les risques de décès (23, 24, 127).

Afin que les personnes vivant avec le VIH initient les TARV dès qu'elles deviennent éligibles, il est important d'assurer un continuum dans les soins, qui commence dès le diagnostic du VIH (70, 71). Cependant, alors que les patients ne suivent pas toujours les recommandations du personnel soignant quant à leur suivi dans les soins VIH pré-TARV (70, 71), peu d'études ont décrit le suivi de ces personnes de l'entrée dans un programme de soins à l'initiation des TARV (92). Il a ainsi été suggéré l'importance de réaliser des études longitudinales sur cette période de soins VIH pré-TARV, permettant entre autre de mieux considérer les utilisateurs sporadiques des programmes de soins VIH (70, 71, 92).

IV.2 Objectif

L'objectif principal de cette étude était donc de décrire le suivi des patients vivant avec le VIH de l'entrée dans un programme de soins jusqu'à l'initiation des antirétroviraux dans le sous-district de Hlabisa, une zone rurale du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud.

IV.3 Méthode

IV.3.1 Base de données utilisée

Pour cette analyse, nous avons utilisé la base de données du programme de soins VIH de Hlabisa (ARTEMIS).

IV.3.2 Population d'étude

L'analyse a porté sur tous les adultes de 16 ans et plus qui étaient entrés dans le programme de soins VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 (quand le programme a été implémenté dans les 17 cliniques de soins primaires) et le 31 décembre 2011. L'entrée dans le programme a été définie comme la date de la première mesure de CD4. Les individus inclus ont été suivis jusqu'au 1^{er} juin 2013.

Ont été exclus les individus qui étaient transférés d'une autre clinique, ceux dont l'information sur le sexe, l'âge ou le nom de la première clinique visitée était manquante, et ceux pour lesquels il y avait des erreurs dans les dates (date de décès avant date de première mesure de CD4).

IV.3.3 Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord décrit les patients à l'inclusion ainsi que leur suivi de l'entrée dans le programme de soins VIH à l'initiation des TARV. A partir de la base de données disponible, nous avons défini le suivi des patients en fonction des mesures de CD4 réalisées. L'initiation des TARV étant définie comme le jour de délivrance de l'ordonnance.

Le temps de survie médian de l'entrée dans le programme VIH à l'initiation des TARV a été estimé avec la méthode de Kaplan-Meier après censure sur les décès et les transferts.

Les taux d'initiation des TARV ont ensuite été estimés depuis la date d'éligibilité. La base de données disponible a permis d'étudier les associations entre l'initiation des TARV et certaines données recueillies en routine et disponibles au moment de l'éligibilité : i/ le sexe, ii/ l'âge, iii/ le taux

de CD4, iv/ l'année, v/ le temps à l'éligibilité. Cette dernière variable permettait de distinguer les patients qui étaient éligibles dès la première mesure de CD4 à l'entrée dans le programme de soins VIH, de ceux éligibles après au moins deux mesures de CD4 dans ce même programme. Les analyses ont été conduites avec l'utilisation d'un modèle de Cox censuré sur les décès et les transferts reportés en cliniques. L'information sur la mortalité a aussi été complétée en octobre 2011 par un croisement de ces données du programme VIH avec les données enregistrées au niveau national.

A noter que comme les données sur les grossesses et la tuberculose ne sont pas recueillies avant l'initiation des TARV au sein du programme de soins VIH de Hlabisa, les personnes étaient considérées éligibles aux TARV si leur taux de CD4 était ≤ 200 cellules/mm³ jusqu'à avril 2010, et ≤ 350 cellules/mm³ après avril 2010, en faisant l'hypothèse que toutes les femmes étaient enceintes, et que tous les hommes et toutes les femmes étaient co-infectés par la tuberculose au moment de l'entrée dans le programme. Bien conscients que cette hypothèse est assez forte, nous avons donc conduit trois analyses de sensibilité selon différentes hypothèses quant à la définition de l'éligibilité des TARV à l'entrée dans le programme : i/ en faisant l'hypothèse que toutes les femmes étaient enceintes et qu'aucun individu n'était co-infecté par la tuberculose (CD4 ≤ 200 cellules/mm³ pour tous jusqu'à avril 2010 ; CD4 ≤ 350 cellules/mm³ pour les femmes seulement à partir d'avril 2010 ; CD4 ≤ 350 cellules/mm³ pour tous à partir d'août 2011), ii/ en faisant l'hypothèse qu'aucune femme n'était enceinte mais que tous les hommes étaient co-infectés par la tuberculose (CD4 ≤ 200 cellules/mm³ pour tous jusqu'à avril 2010 ; CD4 ≤ 350 cellules/mm³ pour les hommes seulement à partir d'avril 2010 ; CD4 ≤ 350 cellules/mm³ pour tous à partir d'août 2011), iii/ en faisant l'hypothèse qu'aucune femme n'était enceinte et qu'aucun individu n'était co-infecté par la tuberculose (CD4 ≤ 200 cellules/mm³ pour tous jusqu'à avril 2010 ; CD4 ≤ 350 cellules/mm³ pour tous à partir d'août 2011).

Les analyses ont été conduites sous STATA 11.2 (StataCorp, College Station, TX).

IV.4 Résultats

IV.4.1 Sélection de la population

Au total, 38 916 adultes sont entrés dans le programme VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011 (soit plus de 6 700 individus par an). Parmi eux, 1 167 ont été exclus des

analyses car le nom de la clinique était inconnu (n=36), le sexe était manquant (n=204), la date d'initiation des TARV précédait la date de première mesure de CD4 (n=659 ; ces personnes ont sûrement été transférées d'un autre programme de traitement VIH et étaient donc déjà sous TARV à leur arrivée dans le programme de Hlabisa) ou les dates concernant les décès contenaient des erreurs (n=268).

IV.4.2 Description des patients à l'inclusion

Finalement, 37 749 personnes ont été incluses, dont 71,6 % de femmes. A l'entrée dans le programme (Tableau 1), les femmes étaient plus jeunes que les hommes (âge médian : 29,6 ans ; Intervalle Inter- Quartile (IIQ) = 24,3-37,5 versus 35,9 ans ; IIQ = 29,8-44,4 ; $p < 0,001$) et elles avaient un taux de CD4 plus élevé (297 cellules/mm³ en médiane ; IIQ = 158-471 versus 186 cellules/mm³ ; IIQ = 75-343 ; $p < 0,001$). Au total, 61,5 % des hommes étaient considérés éligibles à l'entrée dans le programme, contre 41,1 % des femmes ($p < 0,001$).

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus à la première mesure de CD4, stratifié selon le sexe. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011 (N=37 749).

		Total (N = 37 749)		Femmes (N = 27 024)		Hommes (N = 10 725)		P*
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Age (année)	16-24	8 664	(23,0)	7 757	(28,7)	907	(8,5)	<0,001
	25-34	14 836	(39,3)	10 788	(39,9)	4 048	(37,7)	
	35-44	8 461	(22,4)	5 133	(19,0)	3 328	(31,0)	
	≥45	5 788	(15,3)	3 346	(12,4)	2 442	(22,8)	
Taux de CD4 (cell./mm³)	≤100	7 451	(19,7)	4 113	(15,2)	3 338	(31,1)	<0,001
	101-200	7 044	(18,7)	4 716	(17,4)	2 328	(21,7)	
	201-350	9 502	(25,2)	7 046	(26,1)	2 456	(22,9)	
	351-500	6 672	(17,7)	5 244	(19,4)	1 428	(13,3)	
	>500	7 080	(18,7)	5 905	(21,9)	1 175	(11,0)	
Eligibilité à l'entrée	Oui	17 710	(46,9)	11 113	(41,1)	6 597	(61,5)	<0,001
	Non	20 039	(53,1)	15 911	(58,9)	4 128	(38,5)	
Année	2007	7 277	(19,3)	5 552	(20,5)	1 725	(16,1)	<0,001
	2008	8 662	(23,0)	6 340	(23,5)	2 322	(21,6)	
	2009	7 526	(19,9)	5 181	(19,2)	2 345	(21,9)	
	2010	6 726	(17,8)	4 626	(17,1)	2 100	(19,6)	
	2011	7 558	(20,0)	5 325	(19,7)	2 233	(20,8)	

* : p.value des tests de Chi2.

IV.4.3 Suivi des patients de l'entrée dans le programme VIH jusqu'à l'initiation des TARV

Le suivi des patients, sous l'hypothèse que toutes les femmes étaient enceintes et que tous les hommes et les femmes étaient co-infectés par la tuberculose à l'entrée dans le programme, est présenté Figure 15.

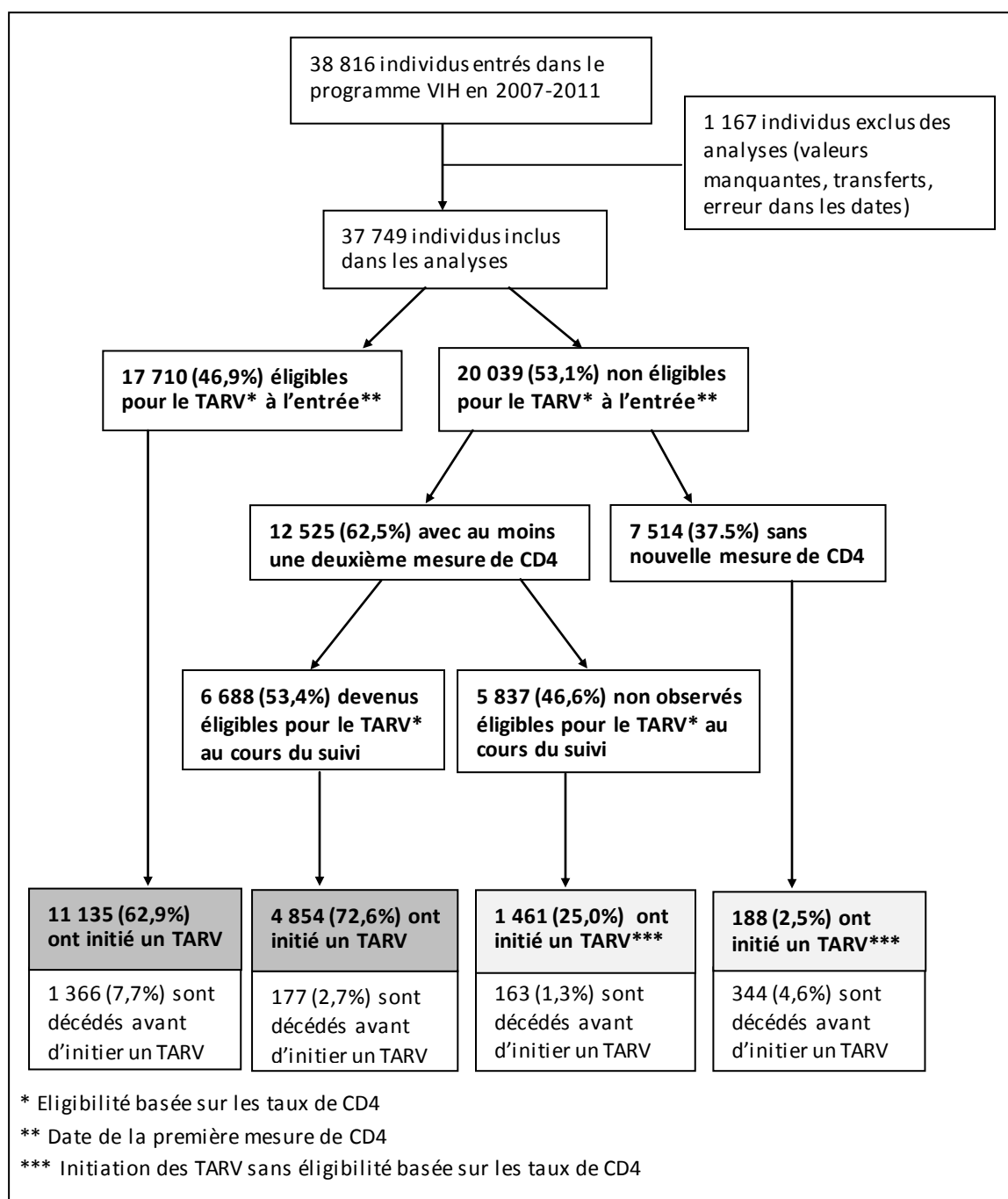


Figure 15. Suivi des patients de l'entrée dans le programme VIH de Hlabisa jusqu'à l'initiation des TARV, 2007-2011.

Parmi les 37 749 personnes étant entrées dans le programme VIH de Hlabisa durant la période d'étude, 17 638 (46,7 %) ont initié les TARV avant le 1^{er} juin 2013 (avec un temps de survie médian de 4,07 ans (IIQ = 3,96-4,17) depuis l'entrée dans le programme et après censure sur les décès et les transferts). Parmi elles, 1 649 (9,3 %) ont initié les TARV avec une éligibilité qui n'était pas basée sur le taux de CD4 mais sûrement sur leur stade clinique (188 après la première mesure de CD4 et 1 461 après au moins deux mesures de CD4).

Au total, 17 710 (46,9 %) des 37 749 adultes étaient considérés éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme en se basant sur les taux de CD4. Parmi les 20 039 individus qui n'étaient pas considérés éligibles à l'entrée dans le programme, 62,5 % ont eu au moins une deuxième mesure de CD4 au cours du suivi (temps médian entre la première et la deuxième mesure de CD4 : 274 jours ; IIQ = 168-542), dont 6 688 (53,4 %) sont devenus éligibles pour les TARV. Au total, 15 989 (65,5 %) des 24 398 individus éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme ou au cours du suivi avaient initié les TARV en juin 2013, avec un temps de survie médian de 115 jours (IIQ = 108-120) depuis la date d'éligibilité.

Ce suivi variait légèrement selon la définition de l'éligibilité aux TARV. Le taux de personnes éligibles aux TARV à l'entrée dans le programme variait entre 40,8 % et 46,9 %. Parmi les personnes non éligibles aux TARV, entre 62,0 % et 62,5 % avaient eu au moins une deuxième mesure de CD4 au cours du suivi. Enfin, entre 21 768 et 24 398 patients étaient considérés éligibles au cours de la période d'étude, et entre 65,5 % et 68,8 % avaient initié les TARV en juin 2013.

IV.4.4 Décès avant l'initiation des TARV

Au total, 5,4 % des 37 749 individus sont décédés avant d'initier les TARV (507 avant de devenir éligibles pour les TARV et 1 543 après l'éligibilité). En se focalisant sur la période après l'éligibilité (Tableau 2), on observe que les hommes étaient significativement plus à risque de décéder avant d'initier les TARV que les femmes (9,0 % versus 5,0 % ; $p < 0,001$). Par ailleurs, les taux de décès avant l'initiation des TARV augmentaient significativement avec l'âge ($p < 0,001$) et diminuaient avec le taux de CD4 ($p < 0,001$) et l'année d'éligibilité ($p < 0,001$). Enfin, on observe que les individus qui étaient éligibles dès l'entrée dans le programme étaient significativement plus à risque de décéder avant l'initiation des TARV que ceux qui étaient devenus éligibles au cours du suivi (7,7 % versus 2,7 % ; $p < 0,001$).

IV.4.5 Facteurs associés à l'initiation des TARV depuis la date d'éligibilité

Les résultats de cette analyse sont présentés Tableau 2.

Dans l'analyse univariable censurée sur les décès, l'initiation des TARV ne différait significativement pas selon le sexe ($p=0,34$). L'analyse multivariable, ajustée entre autre sur les taux de CD4 à l'éligibilité, montrait cependant que les femmes étaient tout juste significativement plus susceptibles d'initier les TARV que les hommes (Risque Relatif ajusté (RRa) = 1,07 ; Intervalle de Confiance à 95 % (IC 95%) = 1,03-1,11).

Par ailleurs, l'analyse univariable montrait que les taux d'initiation des TARV étaient significativement plus élevés chez les personnes âgées de 25 ans et plus par rapport à celles <25 ans (>65 % versus 55,6 % ; $p<0,001$), et que les risques relatifs associés à l'initiation des TARV diminuaient avec le taux de CD4 à l'éligibilité ($p<0,001$) et l'année d'éligibilité ($p<0,001$). Ces associations restaient significatives dans l'analyse multivariable.

Enfin, on observe que 72,6 % des patients étant devenus éligibles après au moins deux mesures de CD4 avaient initié les TARV, contre 62,9 % parmi ceux qui étaient éligibles pour les TARV dès l'entrée dans le programme de soins VIH ($p<0,001$). Cette association restait significative dans l'analyse multivariable (RRa = 1,46 ; IC 95% = 1,41-1,51).

Les analyses de sensibilité multivariées conduites selon les différentes définitions de l'éligibilité n'ont pas montré de différence significative concernant les associations entre l'initiation des TARV et l'âge, le taux de CD4, l'année d'éligibilité ou encore le fait d'être éligible dès l'entrée dans le programme (Tableau 3). Cependant, l'initiation des TARV n'était pas associée au sexe sous l'hypothèse que toutes les femmes étaient enceintes et/ou co-infectées par la tuberculose mais qu'aucun homme n'était co-infecté par la tuberculose entre avril 2010 et août 2011 (1^{ère} analyse de sensibilité).

Tableau 2. Facteurs associés à l'initiation des TARV depuis l'éligibilité définie d'après les taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2013 (N=24 398).

		N	Initiation des TARV	Décès avant l'initiation des TARV	Analyse univariable* de l'initiation des TARV			Analyse multivariable* ⁱ de l'initiation des TARV		
			%	%	RRb	IC 95%	P	RRa	IC 95%	P
Sexe	Hommes	8 012	63,7	9,0	1,00	-	0,34	1,00	-	<0,001
	Femmes	16 386	66,4	5,0	0,98	0,95-1,02		1,07	1,03-1,11	
Age (année)	16-24	3 807	55,6	2,7	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	25-34	9 942	65,0	6,0	1,37	1,31-1,44		1,32	1,25-1,38	
	35-44	6 381	69,9	7,1	1,61	1,53-1,69		1,52	1,45-1,61	
	≥45	4 268	69,2	9,2	1,60	1,51-1,69		1,52	1,44-1,51	
Eligibilité	A l'entrée	17 710	62,9	7,7	1,00	-	<0,001	1,00	-	0,001
	Après ≥2 mesures de CD4	6 688	72,6	2,7	1,23	1,19-1,27		1,46	1,41-1,51	
Année	2007-2008	7 376	70,9	11,9	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	2009-2010	9 739	66,7	5,5	0,90	0,87-0,93		1,01	0,97-1,05	
	2011-2013	7 283	58,6	1,7	0,83	0,79-0,86		1,11	1,06-1,16	
Taux de CD4 (cell./mm ³)	≤100	8 402	65,4	12,6	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	101-200	9 656	73,7	4,3	0,98	0,95-1,02		0,94	0,91-0,97	
	>200	6 340	53,4	1,2	0,56	0,54-0,59		0,48	0,46-0,50	

RRb: Risque Relatif brut – RRa: Risque relatif ajusté – IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

* Modèle de Cox avec censure sur les décès.

i. Analyse ajustée sur les variables présentées dans ce tableau.

Tableau 3. Analyses de sensibilité de l'initiation des TARV depuis l'éligibilité en fonction des définitions pour définir l'éligibilité basées sur les taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2013.

		1ère analyse de sensibilité ^a (N=23 776)			2ème analyse de sensibilité ^b (N=22 390)			3ème analyse de sensibilité ^c (N=21 768)		
		RRa	IC 95%	P	RRa	IC 95%	p	RRa	IC 95%	p
Sexe	<i>Hommes</i>	1,00	-	0,55	1,00	-	<0,001	1,00	-	0,003
	<i>Femmes</i>	1,01	0,98-1,05		1,13	1,09-1,17		1,05	1,02-1,09	
Age (année)	<i>16-24</i>	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	<i>25-34</i>	1,32	1,25-1,38		1,35	1,28-1,43		1,35	1,28-1,42	
	<i>35-44</i>	1,51	1,44-1,60		1,58	1,49-1,67		1,57	1,48-1,66	
	<i>≥45</i>	1,51	1,43-1,60		1,60	1,51-1,70		1,58	1,49-1,68	
Eligibilité	<i>A l'entrée</i>	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	<i>Après ≥2 mesures de CD4</i>	1,46	1,41-1,52		1,50	1,44-1,55		1,49	1,43-1,55	
Année	<i>2007-2008</i>	1,00	-	<0,001	1,00	-	0,001	1,00	-	0,036
	<i>2009-2010</i>	1,01	0,97-1,05		1,02	0,98-1,06		1,04	1,00-1,08	
	<i>2011-2013</i>	1,10	1,05-1,15		1,10	1,05-1,15		1,06	1,01-1,11	
Taux de CD4 (cell./mm³)	<i>≤100</i>	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001	1,00	-	<0,001
	<i>101-200</i>	0,95	0,91-0,98		0,93	0,90-0,97		0,94	0,91-0,98	
	<i>>200</i>	0,52	0,50-0,55		0,58	0,55-0,62		0,73	0,68-0,78	

RRa: Risque relatif ajusté – IC 95%: Intervalle de confiance à 95 %.

^a 1^{ère} anayse de sensibilité : CD4 ≤200 cell./mm³ pour tous jusque avril 2010, CD4 ≤350 cell./mm³ pour les femmes seulement à partir d'avril 2010 et CD4 ≤350 cells./mm³ pour tous à partir d'août 2011.

^b 2^{ème} analyse de sensibilité : CD4 ≤200 cell./mm³ jusque avril 2010, CD4 ≤350 cell./mm³ pour les hommes seulement à partir d'avril 2010 et CD4 ≤350 cell./mm³ pour tous à partir d'août 2011.

^c 3^{ème} analyse de sensibilité :CD4 ≤200 cell./mm³ pour tous jusque août 2011 et CD4 ≤350 cell./mm³ pour tous à partir d'août 2011.

IV.5 Discussion

Il est essentiel pour une personne entrant dans un programme de soins VIH d'être suivie régulièrement après la première visite à la clinique afin qu'elle puisse initier les TARV dans les temps, i.e. dès qu'elle atteint l'éligibilité, ainsi que pour prévenir les risques de décès et de développement des infections opportunistes. Nous avons cependant montré qu'une proportion conséquente d'individus ne s'engage pas dans les soins à long terme après avoir accédé à un programme de soins VIH. Dans notre étude, la rétention dans les soins VIH était loin d'être optimale après l'entrée dans le programme, aussi bien pour les individus éligibles aux TARV (plus de 37 % d'entre eux n'ont pas initié les TARV durant la période de suivi) que pour ceux non encore éligibles aux TARV (environ 38 % d'entre eux n'ont pas eu de deuxième mesure de CD4 au cours du suivi).

Le taux d'initiation des TARV observé depuis l'entrée dans le programme est cependant plus élevé que celui reporté dans d'autres programmes comme le montre une méta-analyse conduite en Afrique sub-Saharienne sur ce sujet (92). Cependant, ces comparaisons sont assez difficiles à interpréter car les études peuvent différer selon la durée et l'année d'observation ainsi que selon la définition du critère d'éligibilité aux TARV.

Le taux de décès observé avant l'initiation des TARV était relativement bas (environ 5 %) dans le programme, et ceci peut donc expliquer seulement partiellement l'attrition des patients entre l'entrée dans le programme et l'initiation des TARV. Les individus (éligibles ou non éligibles) qui n'ont pas été retenus dans les soins VIH ont pu ne pas retourner en clinique pour recevoir leurs résultats de la mesure de CD4 et de leur statut vis-à-vis de l'éligibilité des TARV (82, 90, 95, 130). Nous avons aussi montré qu'une fois que les individus étaient engagés dans les soins VIH et retournaient à la clinique pour un suivi (tel que la répétition des mesures de CD4), ils étaient plus susceptibles d'initier les TARV une fois qu'ils devenaient éligibles pour les TARV par rapport à ceux qui étaient éligibles dès l'entrée dans le programme ; cette association est concordante avec de précédentes études conduites en Afrique du Sud (95) et au Malawi (113). Ces résultats confirment l'importance de développer des interventions dès la première visite à la clinique afin d'améliorer le suivi dans les soins VIH et les chances d'initier les TARV.

Nous avons aussi montré que, après ajustement sur les taux de CD4 et la prise en compte des décès, les personnes âgées de <25 ans étaient moins susceptibles d'initier les TARV que celles ≥25 ans. Ce dernier résultat, retrouvé de manière constante dans d'autres études conduites en Afrique du Sud (73, 95), peut être expliqué par le fait que les jeunes sont plus attirés par les grandes villes

pour étudier ou travailler, et qu'ils ont donc une probabilité plus grande de migrer par rapport aux personnes plus âgées.

Enfin, comme précédemment montré dans d'autres contextes (106, 114), les individus éligibles aux TARV avec de faibles taux de CD4 étaient significativement plus susceptibles d'initier les TARV que ceux avec de plus hauts taux de CD4. Certains auteurs suggèrent en effet que l'une des barrières à l'initiation des TARV est de ne pas se sentir assez malade pour devoir prendre des TARV (115, 131).

La principale limite de notre étude est que nous n'avons pas pu prendre en compte les sorties d'études avant l'initiation des TARV, particulièrement celles concernant les migrations (qui n'étaient pas reportées en clinique) et les décès (qui ont pu être sous-déclarés), ce qui a pu entraîner certains biais dans les analyses. En effet, nous ne pouvons pas exclure que les personnes non retenues dans le programme de Hlabisa ont migré et initié les TARV dans un autre programme de soins VIH. Nous pouvons ainsi imaginer que, après censure sur les migrations, les différences d'initiation des TARV entre les jeunes et les moins jeunes auraient pu être réduites. Cependant, une étude réalisée dans la zone de surveillance démographique de Hlabisa, et où les migrations et décès avaient pu être reportés de façon plus précise et pris en compte dans les analyses, montrait que, parmi les individus non éligibles aux TARV, ceux qui avaient moins de 25 ans étaient aussi plus à risque de ne pas être retenus dans les soins que les plus âgés (98). Il est d'autre part possible que certains des individus qui n'avaient pas migré aient initié les TARV en dehors du programme de soins VIH de Hlabisa, même si ce risque a peu de chance d'être important : en effet, ce programme de soins VIH est décentralisé dans des cliniques de soins primaires avec un accès relativement facile, et cette région rurale est assez pauvre ce qui peut rendre difficile le transport vers d'autres lieux de prise en charge du VIH.

Malgré ces limites, les forces de notre étude sont que les données proviennent d'un large programme de soins et traitement VIH avec plus de 37 700 individus entrés dans les soins entre janvier 2007 et décembre 2011. Les données ont été recueillies en routine depuis la première mesure de CD4 pour toutes les personnes ayant accédé au programme, qu'elles soient éligibles ou non pour les TARV, ce qui permet d'obtenir un suivi longitudinal pour tous les individus depuis la première visite à la clinique.

Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que ces analyses ont été conduites avec des données recueillies entre 2007 et 2013, une période durant laquelle les critères pour initier les TARV ont changé plusieurs fois en Afrique du Sud. Alors que ces critères seront encore amenés à évoluer avec les dernières recommandations de l'OMS (50), il sera important de revisiter ce suivi dans les soins VIH pré-TARV.

En conclusion, même si de nombreux adultes sont en contact avec des cliniques VIH, il est plus difficile qu'ils soient réellement engagés dans un suivi leur permettant d'initier un traitement dès qu'ils deviennent éligibles pour les TARV. Le temps à l'initiation des TARV depuis l'entrée dans un programme est directement affecté par la rétention dans les soins VIH pré-TARV, et il est donc nécessaire de continuer à développer des interventions pour améliorer le suivi régulier des patients, qu'ils soient éligibles ou non pour les TARV. En plus des mesures de CD4 en « point-of-care » qui réduisent le nombre de visites nécessaires en clinique (130, 132, 133), il semblerait que l'engagement d'agents de santé communautaire pourrait aider à motiver les patients à revenir dans les cliniques dans le cadre de leur suivi VIH (134). Par ailleurs, la stratégie consistant à envoyer des messages sur les téléphones portables, ayant déjà fait ses preuves dans le cadre de l'observance des TARV (135), pourrait aussi être utilisée pour contacter les patients qui ne reviendraient pas en clinique afin d'améliorer la rétention dans les soins VIH pré-TARV. Enfin, la proposition d'une initiation des TARV à domicile semble être efficace pour augmenter le pourcentage de personnes initiant les TARV (136) ; une étude a par ailleurs suggéré que le test VIH et un suivi des soins VIH et TARV à domicile ne sont pas associés à des résultats négatifs pour les personnes concernées (137). Il sera dans tous les cas nécessaire de combiner les interventions (134, 138) pour améliorer le suivi régulier des patients du diagnostic de l'infection à VIH à l'initiation des TARV et de les adapter à chaque contexte socio-démographique et économique. Cela reste l'un des grands défis des prochaines années alors que les critères d'éligibilité pour initier les TARV sont sans cesse en augmentation permettant aux patients d'initier les TARV de plus en plus tôt (50).

Tandis qu'il est observé que de nombreuses personnes éligibles aux antirétroviraux n'initient pas les TARV dans le sous-district de Hlabisa, nous nous sommes posé la question de l'évolution temporelle de l'initiation des TARV en fonction des changements de recommandations concernant les critères d'éligibilité.

V. Evolution temporelle des taux d'initiation des TARV en fonction des changements des recommandations

Cette partie fait l'objet d'un article en préparation (*Annexe 3*)

Plazy M, Dabis F, Naidu K, Orne-Gliemann J, Barnighausen T, Dray-Spira R. Change of treatment guidelines and evolution of ART initiation in rural South Africa.

V.1 Introduction

Tandis que les recommandations de l'OMS vont dans le sens de traiter les individus de plus en plus tôt dans l'évolution de l'infection à VIH (50), le gouvernement sud-africain a déclaré en juillet 2014 vouloir proposer une initiation des TARV à toutes les personnes ayant un taux de CD4 ≤ 500 cellules/mm³ à l'échelle nationale²⁶.

Comme l'accès universel aux TARV va considérablement accroître le nombre de personnes éligibles aux TARV à travers le pays et donc demander d'augmenter les capacités d'accueil dans les cliniques à travers le pays (139), il est donc important d'informer les décideurs des politiques de santé publique sur l'impact des changements de recommandations sur le temps à l'initiation des TARV.

V.2 Objectif

L'objectif principal de cette étude était donc de décrire les taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme VIH de Hlabisa en fonction des changements de recommandations, stratifié sur le sexe et sur le taux de CD4 à l'entrée dans le programme.

V.3 Méthode

V.3.1 Base de données utilisée

Pour cette analyse, nous avons utilisé la base de données du programme de soins VIH de Hlabisa (ARTemis).

²⁶ En juillet 2014, le ministre de la santé sud-africain Aaron Motsoaledi a annoncé que l'adoption des recommandations OMS 2013 serait effective dès janvier 2015 à travers le pays : <http://www.iol.co.za/news/politics/hiv-drugs-treatment-to-start-earlier-motsoaledi-1.1724412#.U9eae2MtKJn>

V.3.2 Population d'étude

L'analyse a porté sur tous les adultes de 16 ans et plus qui étaient entrés dans le programme de soins VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 15 septembre 2012. Comme pour la précédente étude, l'entrée dans le programme a été définie comme la date de la première mesure de CD4.

Ont été exclus les individus qui étaient transférés d'une autre clinique, et ceux pour lesquels au moins l'une des informations sur le sexe, le taux de la première mesure de CD4 ou la clinique d'entrée dans le programme était manquante.

V.3.3 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été restreintes aux personnes éligibles aux TARV selon les recommandations les plus récentes de la période d'étude, c'est-à-dire les personnes ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ à l'entrée dans le programme de soins VIH. Trois groupes d'individus ont été considérés : i/ les hommes, ii/ les femmes en âge de procréer (<40 ans selon les observations du département de la santé sud-africain (10)), iii/ les femmes ≥ 40 ans. Toutes les analyses ont été conduites séparément dans chacun de ces groupes d'individus, et ont aussi été stratifiées selon le taux de CD4 (0-200 cellules/mm³ et 201-350 cellules/mm³).

La période d'entrée a été catégorisée selon les changements de recommandations pour initier les TARV au cours du temps : i/ période 1 du 1^{er} janvier 2007 au 31 mars 2010 (où les TARV étaient essentiellement recommandés pour les individus avec un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³ ou un stade clinique avancé), ii/ période 2 du 1^{er} avril 2010 au 31 juillet 2011 (où une expansion du critère d'éligibilité a été proposée pour les femmes enceintes et les patients co-infectés par la tuberculose ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³), et iii/ période 3 depuis le 1^{er} août 2011 (depuis quand les TARV sont recommandés à tous les patients ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³).

Les taux d'initiation des TARV dans les trois mois suivant l'entrée dans le programme VIH ont été comparés en fonction des périodes d'entrée à l'aide de modèles de régression logistique ajustés sur l'âge. Les personnes étant décédées avant d'initier les TARV et au cours de ces trois premiers mois dans le programme de soins VIH ont été exclues des analyses. A noter que, outre les décès signalés directement en cliniques, l'information sur la mortalité a été complétée en octobre 2011 par un croisement des données de ce programme VIH avec les données enregistrées au niveau national.

Les analyses ont été conduites sous STATA 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

V.4 Résultats

V.4.1 Population d'étude

Au total, 44 503 adultes sont entrés dans le programme de soins VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 15 septembre 2012. Parmi eux, 3 552 ont été exclus des analyses, dont 3 289 étaient des individus transférés d'un autre programme ou avec le nom de la première clinique visitée inconnu ; les autres raisons d'exclusion étaient le fait que le sexe soit inconnu (n=247) ou que le résultat de la première mesure de CD4 soit manquant (n=16).

Parmi les 40 951 individus inclus, 24 082 sont entrés dans le programme de soins VIH au cours de la première période, 8 535 au cours de la seconde période et 8 334 au cours de la troisième période. La proportion de femmes <40 ans était relativement stable entre les trois périodes (56-57 %) alors que la proportion d'hommes a augmenté de 27,6 % au cours de la première période à 31,0 % au cours de la troisième période, et que la proportion de femmes ≥40 ans a diminué de 14,9 % à 12,8 % entre ces deux périodes (Tableau 4).

Au total, 11 865 hommes, 23 399 femmes <40 ans et 5 687 femmes ≥40 ans sont entrés dans le programme au cours des trois périodes. Pour ces trois groupes de personnes, les taux médians de CD4 augmentaient significativement entre la première période et la troisième période ($p < 0,001$ pour tous les groupes) : de 180 cellules/mm³ [Intervalle Interquartile (IIQ) 71-341] à 229 cellules/mm³ [IIQ 100-386] pour les hommes, de 307 cellules/mm³ [IIQ 164-481] à 349 cellules/mm³ [IIQ 213-520] pour les femmes <40 ans et de 258 cellules/mm³ [IIQ 135-432] à 333 cellules/mm³ [IIQ 161-522] pour les femmes ≥40 ans (Tableau 4).

Tableau 4. Description des individus inclus en fonction de la période d'entrée. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.

		Période 1	Période 2	Période 3	<i>p</i> *
Groupe – n (%)					
	<i>Hommes</i>	6 643 (27,6)	2 640 (30,9)	2 582 (31,0)	<0,001
	<i>Femmes <40 ans</i>	13 851 (57,5)	4 867 (57,0)	4 681 (56,2)	
	<i>Femmes ≥40 ans</i>	3 588 (14,9)	1 028 (12,1)	1 071 (12,8)	
Taux de CD4 (cells/μL) – médiane [IIQ]					
	<i>Hommes</i>	180 [71-341]	183 [74-335]	229 [100-386]	<0,001
	<i>Femmes <40 ans</i>	307 [164-481]	288 [158-458]	349 [213-520]	<0,001
	<i>Femmes ≥40 ans</i>	258 [135-432]	242 [119-419]	333 [161-522]	<0,001
Age (années) – médiane [IIQ]					
	<i>Hommes</i>	36,5 [30,4-44,5]	34,8 [28,7-43,0]	34,5 [28,3-42,0]	<0,001
	<i>Femmes <40 ans</i>	27,5 [23,4-32,6]	26,5 [22,5-31,2]	26,7 [22,4-31,6]	<0,001
	<i>Femmes ≥40 ans</i>	46,8 [43,2-51,9]	46,9 [42,9-53,0]	48,0 [43,7-53,4]	<0,001

IIQ : Intervalle Interquartile

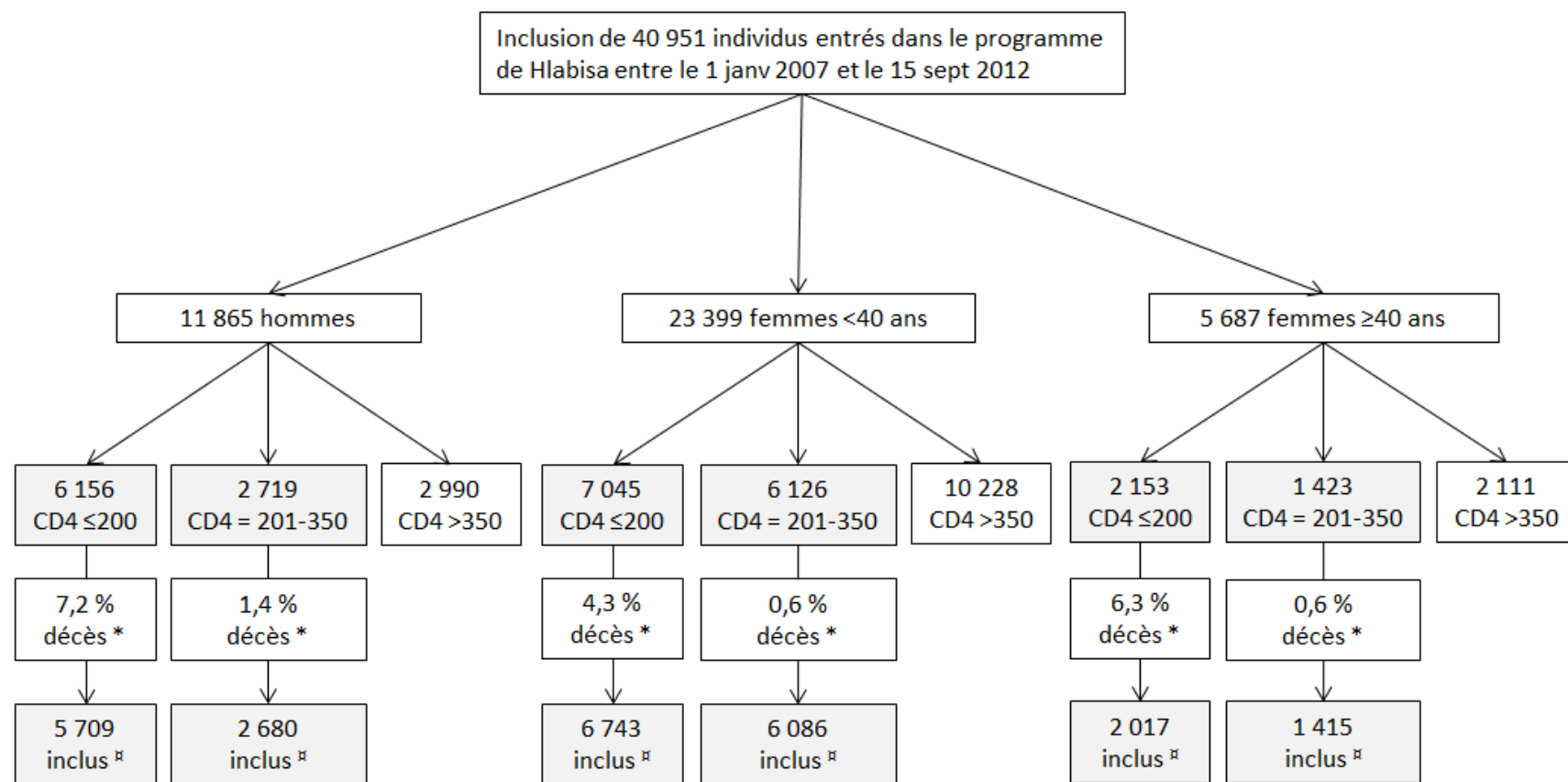
* : p.value estimées avec des tests du Chi2 tests (pour le groupe) et des tests Anova (pour les taux de CD4 et l'âge)

V.4.2 Evolution des taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme VIH

V.4.2.1 Pour les patients ayant un taux de CD4 ≤200 cellules/mm³

Au total, 6 156 hommes, 7 045 femmes <40 ans et 2 153 femmes ≥40 ans avaient un taux de CD4 ≤200 cellules/mm³ à l'entrée dans le programme de soins VIH de Hlabisa. Parmi eux, respectivement 7,2 %, 4,3 % et 6,3 % sont décédés avant d'initier les TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme et ont donc été exclus des analyses (Figure 16).

Parmi les individus inclus, les taux globaux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme étaient de 53,8 % chez les hommes (N=5 709), 48,8 % chez les femmes <40 ans (N=6 743) et 57,4 % chez les femmes ≥40 ans (N=2 017). Les taux d'initiation des TARV variaient légèrement entre la période 1 et la période 3 au sein de ces trois groupes, de 53,8 % à 56,8 % chez les hommes, de 48,3 % à 49,9 % chez les femmes <40 ans et de 58,1 % à 52,3 % chez les femmes ≥40 ans. Après ajustement sur l'âge, les taux d'initiation des TARV au cours des périodes 2 et 3 n'étaient significativement pas différents de ceux mesurés au cours de la période 1 pour les trois groupes d'individus (Tableau 5).



* Décès avant l'initiation des ART dans les trois mois après l'entrée dans le programme de soins VIH

¤ Individus inclus pour les analyses statistiques finales

Figure 16. Inclusion des individus en fonction du sexe et de leur taux de CD4. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.

Tableau 5. Initiation des TARV en fonction de la période d'entrée chez les hommes, les femmes <40 ans et les femmes ≥40 ans. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2012.

	Hommes				Femmes <40 ans				Femmes ≥40 ans				
	N	Initiation des TARV			N	Initiation des TARV			N	Initiation des TARV			
		%	RCa*	IC 95%		%	RCa*	IC 95%		%	RCa*	IC 95%	
CD4 = 0-200													
Période d'entrée													
Période 1	3 251	53,8	1,00	-	4 136	48,3	1,00	-	1 290	58,1	1,00	-	
Période 2	1 324	51,4	0,92	0,81-1,04	1 537	49,3	1,08	0,96-1,21	408	59,3	1,05	0,84-1,32	
Période 3	1 134	56,8	1,14	0,99-1,31	1 070	49,9	1,08	0,94-1,24	319	52,3	0,80	0,62-1,02	
Age (années)													
<25	311	48,6	1,00	-	1 765	40,2	1,00	-	-	-	-	-	
25-34	2 219	52,5	1,17	0,92-1,48	3 756	50,3	1,51	1,35-1,69	-	-	-	-	
35-39	1 169	55,2	1,30	1,01-1,68	1 222	56,4	1,93	1,66-2,24	-	-	-	-	
40-49	1 332	56,2	1,36	1,06-1,75	-	-	-	-	1 339	57,8	1,00	-	
≥50	678	54,0	1,25	0,95-1,63	-	-	-	-	678	56,6	0,96	0,80-1,16	
CD4 = 201-350													
Période d'entrée													
Période 1	1 411	6,9	1,00	-	3 524	6,0	1,00	-	925	6,9	1,00	-	
Période 2	611	10,3	1,58	1,13-2,20	1 297	20,0	3,99	3,29-4,85	250	8,4	1,23	0,74-2,06	
Période 3	658	41,8	9,92	7,65-12,86	1 265	39,6	10,48	8,76-12,54	240	41,7	9,58	6,67-13,75	
Age (années)													
<25	288	14,6	1,00	-	2 269	14,0	1,00	-	-	-	-	-	
25-34	1 047	16,8	1,17	0,79-1,74	2 979	17,4	1,43	1,22-1,69	-	-	-	-	
35-39	454	17,8	1,50	0,96-2,33	838	16,7	1,54	1,22-1,94	-	-	-	-	
40-49	524	14,7	1,20	0,77-1,87	-	-	-	-	916	12,5	1,00	-	
≥50	367	16,1	1,38	0,86-2,20	-	-	-	-	499	14,2	1,07	0,76-1,51	

Période 1 : 1^{er} janvier 2007 – 31 mars 2010 ; **Période 2** : 1^{er} avril 2010 – 31 juillet 2011 ; **Période 3** : 1^{er} août 2011 – 15 septembre 2012

RCa : Rapport de Côtes ajusté – IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

* Régression logistique ajustée sur l'âge

V.4.2.2 Pour les patients ayant un taux de CD4 compris entre 201 et 350 cellules/mm³

Au total, 2 719 hommes, 6 126 femmes <40 ans et 1 423 femmes ≥40 ans avaient un taux de CD4 compris entre 201 et 350 cellules/mm³ à l'entrée dans le programme de soins VIH de Hlabisa. Parmi eux, respectivement 1,4 %, 0,9 % et 0,6 % sont décédés avant d'initier les TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme et ont donc été exclus des analyses (Figure 16).

Parmi les individus inclus, les taux globaux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme étaient de 16,2 % chez les hommes (N=2 680), 16,0 % chez les femmes <40 ans (N=6 086) et 13,1 % chez les femmes ≥40 ans (N=1 415). Ces taux d'initiation des TARV ont augmenté au cours du temps au sein des trois groupes, mais à différentes vitesses.

Chez les hommes et les femmes ≥40ans, les taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme ont légèrement varié entre la période 1 et la période 2 (chez les hommes : de 6,9 % à 10,3 %, Rapport de Côtes ajusté (RCa) = 1,58 et Intervalle de Confiance à 95 % (IC 95%) = 1,13-2,10 ; chez les femmes ≥40 ans : de 6,9 % à 8,4 %, RCa = 1,23 et IC 95% = 0,74-2,06) ; puis ont considérablement augmenté à 41,8 % et 41,7 %, respectivement, au cours de la période 3 (en comparaison avec la période 1, chez les hommes : RCa = 9,92 et IC 95% = 7,65-12,86 ; chez les femmes ≥40 ans : RCa = 9,58 et IC 95% = 6,67-13,75).

Chez les femmes <40 ans, les taux d'initiation des TARV ont quant à eux significativement augmenté de 6,0 % à 20,0 % entre la période 1 et la période 2 (RCa = 3,99 ; IC 95% = 3,29-4,85) : ils ont ensuite continué d'augmenter jusqu'à 39,6 % au cours de la période 3 (en comparaison avec la période 1, RCa = 10,48 et IC 95% = 8,76-12,54) (Tableau 5).

V.5 Discussion

Dans cette région rurale d'Afrique du Sud, les changements de recommandation concernant les critères d'éligibilité aux TARV ont clairement impacté les taux d'initiation des TARV après l'entrée dans le programme de soins VIH, avec des bénéfices pour les patients considérés éligibles selon les nouveaux critères d'éligibilité et sans risque pour les patients ayant de très faibles taux de CD4. En effet, nous avons montré que les taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme (mesure suggérée par Fox *et al.* pour étudier l'initiation des TARV après l'éligibilité (140)) ont significativement augmenté après les changements de recommandation chez les patients ayant

un taux de CD4 compris entre 201 et 350 cellules/mm³ et n'ont pas diminué au cours du temps chez les patients avec un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³.

Une étude conduite dans la même région avait montré que le taux de CD4 à l'initiation des TARV avait augmenté au cours du temps avec l'expansion des critères d'éligibilité (127). Cependant, à notre connaissance, notre étude est une des premières à décrire de façon prospective l'évolution temporelle des taux d'initiation des TARV en fonction des changements de recommandations.

L'évolution des taux d'initiation des TARV dans les différents groupes suivis concordait bien avec les changements de recommandations chez les individus avec un taux de CD4 compris entre 201 et 350 cellules/mm³. Ainsi, chez les femmes en âge de procréer, les taux d'initiation des TARV ont significativement augmenté au cours du temps, entre la première et la seconde période (où les femmes enceintes devenaient éligibles aux TARV avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³) puis de la seconde à la troisième période (où le critère d'éligibilité était de ≤ 350 cellules/mm³ pour tous). Chez les hommes et les femmes ≥ 40 ans, une légère augmentation des taux d'initiation des TARV a été observée entre la première et la seconde période (où l'initiation des TARV était aussi recommandée pour toutes les personnes co-infectées par la tuberculose avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³) ; cette augmentation des taux d'initiation des TARV était toutefois beaucoup plus importante entre la seconde et la troisième période, rejoignant celui des femmes en âge de procréer.

Cependant, on observe que la proportion des personnes éligibles aux TARV ayant initié les traitements restait loin d'être optimale au cours de la troisième période, notamment pour ceux avec un taux de CD4 élevé ; en effet, les taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme étaient $< 60\%$ chez les individus avec un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³ et $< 50\%$ chez ceux avec un taux de CD4 compris entre 201 et 350 cellules/mm³. Nos résultats sont concordants avec ceux observés au sein d'autres études conduites dans ce même contexte (141) et dans d'autres contextes (106, 114, 142) ; comme nous l'avons déjà souligné, certains auteurs suggèrent que l'une des barrières à l'initiation des TARV est le fait de ne pas se sentir assez malade pour devoir prendre des TARV (115, 131).

Tandis que les recommandations de l'OMS vont dans le sens de traiter les individus de plus en plus tôt dans l'évolution de l'infection à VIH (avec, en 2013, une éligibilité des TARV proposée lorsque le taux de CD4 est en dessous de 500 cellules/mm³ (50)), ces résultats observés dans une région à très forte prévalence du VIH sont encourageants mais suggèrent qu'il est primordial de développer des interventions pour continuer à accroître le taux d'initiation des TARV chez les personnes éligibles

aux TARV, et notamment chez celles avec un haut taux de CD4. Comme nous en avons déjà fait part dans le chapitre précédent, il a été suggéré que l'implication d'agents de santé communautaire (143), le développement de stratégie de mesures de CD4 selon la technologie de « point-of-care » (130, 132, 133) et la proposition d'une initiation des TARV à domicile (136) permettraient d'augmenter les taux d'initiation des TARV, aussi bien pour les personnes à un stade avancé de l'infection à VIH que pour celles encore asymptomatiques.

Comme il l'a déjà été souligné, l'une des limites à l'utilisation des données du programme de soins VIH de Hlabisa est que, même si les données sont issues d'un large programme de soins VIH et TARV, certains des individus suivis ont pu initier les TARV à l'extérieur de ce programme VIH, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation des taux d'initiation des TARV. Cependant, ce risque a peu de chance d'être élevé car le programme VIH de Hlabisa est décentralisé dans des cliniques de soins primaires avec un accès relativement facile, et cette région rurale est assez pauvre ce qui peut rendre difficile le transport vers d'autres lieux de prise en charge du VIH. Par ailleurs, comme déjà mentionné auparavant et comme observé dans de précédentes études (82, 83, 89, 90, 95), une autre limite est que, parmi les personnes ayant accédé au programme à un moment donné, certaines ont pu ne jamais retourner en clinique pour recevoir leurs résultats de la mesure du taux de CD4 et n'auraient donc pas été informées de leur éligibilité vis-à-vis des TARV.

En conclusion, nos résultats, montrant que les taux d'initiation des TARV augmentaient significativement chez les individus nouvellement éligibles aux TARV sans diminuer pour les individus avec une infection à VIH à un stade plus avancé, sont encourageants. Cependant, ces taux d'initiation des TARV restent encore faibles à trois mois après l'entrée dans le programme de soins VIH. Alors que les recommandations internationales soulignent l'importance d'initier les TARV de plus en plus tôt dans l'évolution de l'infection à VIH, ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire d'intensifier les efforts dans l'objectif d'accroître les taux d'initiation des TARV pour tous les individus éligibles aux TARV, qu'ils soient à un stade avancé de l'infection à VIH ou non.

Les résultats précédents suggèrent que les taux d'initiation des TARV restent suboptimaux que les patients soient à un stade avancé ou non de leur infection à VIH. Nous nous sommes donc intéressées aux barrières socio-démographiques et économiques de l'initiation des TARV.

VI. Barrières socio-démographiques et économiques à l'initiation des TARV

Cette partie a fait l'objet d'un article soumis (*Annexe 4*)

Plazy M, Newell ML, Orne-Gliemann J, Naidu K, Dabis F, Dray-Spira R. Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South-Africa

VI.1 Introduction

Plusieurs revues de la littérature ont permis de mettre en évidence que des facteurs socio-démographiques et économiques pouvaient être associés à l'initiation des TARV en Afrique sub-Saharienne (92, 105). Cependant, alors que l'augmentation de l'âge a constamment été présentée comme positivement associée à l'initiation des TARV, l'association entre l'initiation des TARV et d'autres caractéristiques socio-démographiques telles que le niveau d'éducation (106, 114, 144) et l'emploi (73, 114) ont montré des variations en fonction des contextes.

De plus, en Afrique du Sud, la plupart des études ayant pour objectif de décrire les facteurs associés à l'initiation des TARV ont été conduites dans des régions urbaines (73, 80, 81, 95, 108, 145). Cependant, nous faisons l'hypothèse que les barrières à l'accès aux soins VIH peuvent différer en zone rurale, où les distances aux cliniques s'avèrent souvent plus longues avec des moyens de transport plus rares. Il est donc aussi nécessaire de comprendre quelles sont les barrières à l'initiation des TARV spécifiquement dans ces zones rurales.

Par ailleurs, il a déjà été suggéré que les barrières à l'initiation des TARV peuvent différer selon le sexe (116, 117), cependant, très peu d'études ont à ce jour décrit ces barrières stratifiées sur le sexe en Afrique sub-Saharienne.

VI.2 Objectif

L'objectif principal de cette étude était donc d'explorer les associations entre l'initiation des TARV dans les trois mois après l'éligibilité des TARV et quelques caractéristiques socio-démographiques et économiques, séparément selon le sexe, dans une zone rurale du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud.

VI.3 Méthode

VI.3.1 Bases de données utilisées

Pour cette analyse, les bases de données de la surveillance démographique (ACDIS) et du programme de soins VIH de Hlabisa (ARTemis) ont été utilisées.

VI.3.2 Population d'étude

L'analyse a porté sur tous les adultes de 16 ans et plus qui étaient entrés dans le programme de soins VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011, qui étaient considérés comme éligibles aux TARV à l'entrée dans le programme et qui avaient déjà participé à la surveillance démographique. Comme pour les précédentes études, l'entrée dans le programme a été définie comme la date de la première mesure de CD4.

La surveillance démographique comportant des données sur les grossesses, nous avons pu définir les critères d'éligibilité aux TARV comme suit : $CD4 \leq 200$ cellules/mm³ pour tous les adultes jusqu'en avril 2010, $CD4 \leq 350$ cellules/mm³ pour toutes les femmes enceintes à l'entrée dans le programme à partir d'avril 2010 et $CD4 \leq 350$ cellules/mm³ pour tous les individus à partir d'août 2011.

Ont été exclus les individus qui étaient transférés d'une autre clinique, dont l'information sur le sexe était manquante, s'il y avait des erreurs dans les dates (date de décès avant date de première mesure de CD4), si le délai entre la dernière date de récolte des données dans le cadre de la surveillance démographique et la date d'entrée dans le programme de soins était supérieur à 18 mois, ou si les données sur l'âge, le statut économique ou la distance à la clinique la plus proche étaient manquantes (chacune de ces variables contenait moins de 1,5 % de données manquantes).

VI.3.3 Variables d'intérêt

La variable d'intérêt principale était l'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme pour les individus éligibles aux TARV dès leur première mesure de CD4. La date d'entrée

dans le programme correspondait donc aussi à la date d'éligibilité aux TARV pour ces patients. L'initiation des TARV étant définie comme le jour de délivrance de l'ordonnance.

Les caractéristiques individuelles observées étaient : l'âge, le taux de CD4 à l'entrée dans le programme, le niveau d'éducation, l'occupation (définie avec trois modalités : « employé : à temps complet ou partiel » ; « étudiant sans emploi » ; « pas d'activité : ni employé ni étudiant ») et la grossesse pour les femmes. Il a aussi été tenu compte de si l'individu concerné était résident (c'est-à-dire qu'il passait la plupart de ses nuits dans le foyer), ou non.

Plusieurs variables ont aussi été observées à l'échelle du foyer. Le statut économique a été considéré à l'aide de deux variables : la perception du chef du foyer quant au statut économique du foyer (définie avec trois modalités : « pauvre ou très pauvre » ; « moyen » ; « confortable ou très confortable ») et un index de richesse. Ce dernier a précédemment été créé par d'autres chercheurs de l'Africa Centre (146) à l'aide d'une analyse en composantes principales considérant les sources d'énergie disponibles dans le foyer, l'accès à l'eau potable et à des toilettes, ainsi que les équipements présents dans le foyer (tels que un frigo, une radio, une télévision) avant d'être catégorisé en quintiles (le premier quintile correspondant au niveau de richesse le plus bas). Par ailleurs, la distance entre le foyer et la clinique la plus proche a été présentée comme une variable binaire (« ≤2 km » versus « >2 km »).

La composition du foyer a été évaluée en mesurant le nombre total d'adultes et d'enfants faisant partis d'un foyer (considérant à la fois les personnes résidentes et celles non résidentes). Par ailleurs, en liant les données recueillies au sein de la surveillance démographique et à celles recueillies au sein du programme de soins VIH de Hlabisa, nous avons pu définir l'histoire du foyer vis-à-vis de l'utilisation des TARV avec une variable binaire : « au moins une personne (adulte ou enfant) a déjà initié les TARV dans le foyer » ou « non ».

Enfin, le temps d'entrée dans le programme a été défini selon les changements de recommandations en vigueur pour l'initiation des TARV : « janvier 2007 – mars 2010 » ; « avril 2010 – juillet 2011 » ; « août 2011 – décembre 2011 ».

VI.3.4 Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques des individus inclus à l'entrée dans le programme, séparément selon le sexe. Nous avons ensuite décrit les patients qui étaient décédés

avant d'initier les TARV dans les trois après l'entrée dans le programme, et nous les avons comparés à ceux n'étant pas décédés à l'aide de tests du Chi2 ou du Fisher exact ; ces individus décédés ont été exclus des analyses concernant l'initiation des TARV.

Des régressions logistiques univariées et multivariées ont ensuite été réalisées pour estimer les facteurs associés à l'initiation des TARV dans les trois mois suivant l'entrée dans le programme pour les patients éligibles dès la première mesure de CD4. Les analyses multivariées incluaient l'âge, l'année d'entrée, le taux de CD4 ainsi que toutes les autres variables socio-démographiques et économiques qui étaient associées à l'initiation des TARV avec une p.value <0,20 dans les analyses univariées. Toutes les analyses ont été stratifiées sur le sexe. Nous avons aussi vérifié qu'il n'y avait pas d'associations entre ces caractéristiques socio-démographiques et économiques et i/ le niveau de CD4 et ii/ la grossesse pour les femmes.

Les analyses ont été conduites sous STATA 11.2 (StataCorp, College Station, TX).

VI.4 Résultats

VI.4.1 Sélection de la population

Au total, 7 166 adultes de 16 ans et plus sont entrés dans le programme VIH de Hlabisa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011 et ont été liés à la surveillance démographique de l'Africa Centre (Figure 17) ; 74,6 % (n=5 342) étaient des femmes, et le sexe était inconnu pour 34 patients qui ont donc été exclus des analyses. Par ailleurs, 3 051 (42,6 %) des adultes étaient considérés éligibles à l'entrée dans le programme, mais 656 (21,5 %) d'entre eux ont dû être exclus. La principale raison des exclusions était un délai >18 mois entre la dernière date de récolte des données dans le cadre de la surveillance démographique et la date d'entrée dans le programme (n=534) et 49 autres individus ont été exclus car ils étaient transférés d'un autre programme (la date d'initiation des TARV était antérieure à celle de la première mesure de CD4 au sein du programme de Hlabisa). Les données manquantes sur l'âge, sur la distance à la clinique et sur l'index de richesse ont compté pour 67 exclusions, et les données discordantes concernant la mortalité pour 6 exclusions. Ainsi, au total, 797 hommes et 1 598 femmes éligibles aux TARV à leur première mesure de CD4 et liés à la surveillance démographique ont été inclus.

Des différences significatives ($p < 0,05$) ont été observées entre les individus inclus et ceux exclus. Les inclus étaient entrés dans le programme VIH plus récemment que les exclus. De plus, le taux de grossesse était plus élevé parmi les femmes incluses que chez celles exclues. En comparaison avec les individus exclus, ceux inclus étaient plus susceptibles d'appartenir à un foyer composé d'un nombre important de membres (avec au moins six adultes) et localisés proches d'une clinique (≤ 2 kms). Enfin, les hommes et femmes inclus avaient significativement moins d'informations manquantes que ceux exclus concernant la perception du statut économique, le niveau d'éducation et l'activité.

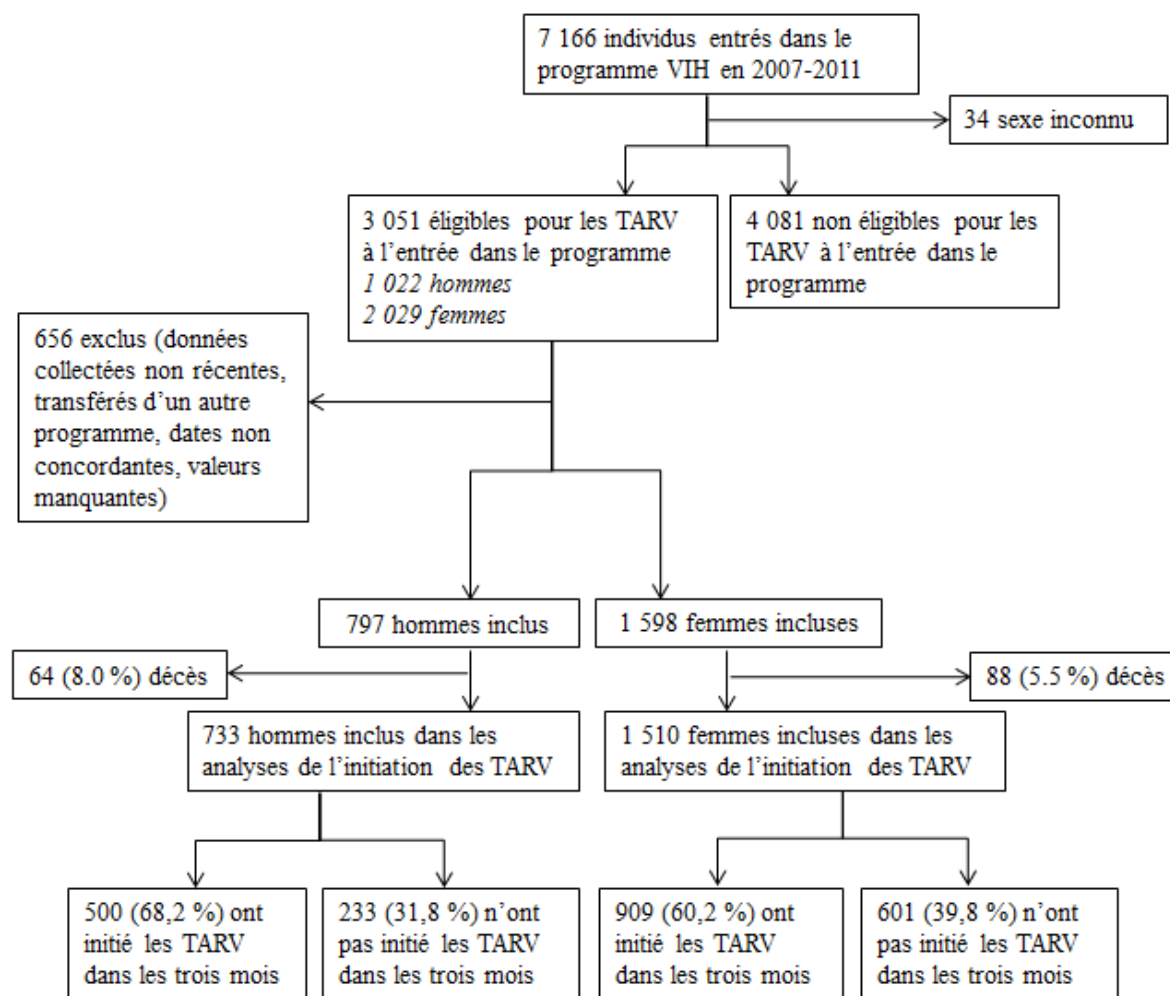


Figure 17. Sélection de la population et issue des patients qui sont entrés dans le programme de Hlabisa entre 2007 et 2011.

VI.4.2 Description des patients à l'inclusion

Dans le Tableau 6 sont décrites les caractéristiques individuelles à la date d'entrée dans le programme VIH parmi les individus éligibles aux TARV à la première mesure de CD4, stratifié sur le sexe. L'âge médian était égal à 37,1 ans (IIQ = 31,4-45,2) chez les hommes et à 31,0 ans (IIQ = 25,8-

39,0) chez les femmes. La plupart des patients étaient entrés dans le programme de soins VIH à des niveaux avancés de la progression du virus : près de 55 % des hommes et 42 % des femmes avaient un taux de CD4 ≤ 100 cellules/mm³ à l'entrée dans le programme. Par ailleurs, les taux de personnes ayant un emploi étaient relativement bas (44,5 % des hommes et 24,3 % des femmes). Enfin, plus de 28 % des hommes et environ 20 % des femmes inclus n'étaient pas considérées comme résidents, et au total, 19 % des femmes étaient enceintes à l'entrée dans le programme.

Tableau 6. Description des caractéristiques individuelles parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) inclus et éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.

		Hommes (N = 797)		Femmes (N = 1 598)	
		<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)
Année d'entrée	<i>Jan2007-Mar2010</i>	543	(68,1)	1 062	(66,5)
	<i>Avr2010-Juil2011</i>	190	(23,8)	400	(25,0)
	<i>Août2011-Dec2011</i>	64	(8,1)	136	(8,5)
Age (années)	<i>16-24</i>	31	(3,9)	330	(20,7)
	<i>25-34</i>	286	(35,9)	698	(43,7)
	<i>35-44</i>	274	(34,4)	325	(20,3)
	<i>≥ 45</i>	206	(25,8)	245	(15,3)
Taux de CD4 (cell./mm³)	<i>≤ 100</i>	437	(54,8)	665	(41,6)
	<i>101-200</i>	335	(42,0)	804	(50,3)
	<i>201-350</i>	25	(3,2)	129	(8,1)
Niveau d'éducation	<i>< 1 an</i>	71	(8,9)	98	(6,1)
	<i>Grade 1-7</i>	150	(18,8)	248	(15,5)
	<i>Grade 8-11</i>	229	(28,7)	542	(33,9)
	<i>Grade 12 et plus</i>	177	(22,2)	452	(28,3)
	<i>Inconnu</i>	170	(21,3)	258	(16,2)
Activité	<i>Ni employé, ni étudiant</i>	252	(31,6)	717	(44,8)
	<i>Etudiant</i>	13	(1,6)	129	(8,1)
	<i>Employé</i>	355	(44,5)	388	(24,3)
	<i>Inconnu</i>	177	(22,2)	364	(22,8)
Statut de résident	<i>Non</i>	227	(28,5)	314	(19,6)
	<i>Oui</i>	570	(71,5)	1 284	(80,4)
Grossesse	<i>Oui</i>	-	-	307	(19,2)
	<i>Non</i>	-	-	1 291	(80,8)

Dans le Tableau 7 sont décrites les caractéristiques à l'échelle du foyer à la date d'entrée dans le programme VIH parmi les individus éligibles aux TARV à la première mesure de CD4, stratifié sur le sexe. On observe que environ 26% des adultes inclus appartenaient à un foyer pour lequel le statut

économique était considéré comme pauvre par le chef du foyer, et plus de 60 % des individus étaient membres d'un foyer situé à plus de deux kilomètres de la clinique la plus proche. Par ailleurs, plus de 43 % des hommes et 47 % des femmes appartenaient à un foyer composé de plus de six adultes, et plus de 87 % des hommes et 94 % des femmes appartenaient à un foyer qui comprenait au moins un enfant. Enfin, environ 23 % des hommes et 18 % des femmes étaient membres d'un foyer où au moins une personne avait déjà initié les TARV.

Tableau 7. Description des caractéristiques à l'échelle du foyer parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) inclus et éligibles pour les TARV à l'entrée dans le programme. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.

		Hommes (N = 797)		Femmes (N = 1 598)	
		<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Perception du statut économique	<i>Confortable</i>	50	(6,3)	98	(6,1)
	<i>Moyen</i>	483	(60,6)	974	(61,0)
	<i>Pauvre</i>	208	(26,1)	404	(25,3)
	<i>Inconnu</i>	56	(7,0)	122	(7,6)
Index de richesse	<i>1^{er} quintile</i>	154	(19,3)	274	(17,2)
	<i>Quintiles 2-5</i>	643	(80,7)	1 324	(82,8)
Distance à la Clinique	<i>≥ 2 km</i>	500	(62,7)	966	(60,4)
	<i>< 2 km</i>	297	(37,3)	632	(39,6)
Nombre d'adultes dans le foyer	<i>≤ 2</i>	102	(12,8)	123	(7,7)
	<i>3-6</i>	349	(43,8)	715	(44,7)
	<i>> 6</i>	346	(43,4)	760	(47,6)
Enfant dans le foyer	<i>Non</i>	102	(12,8)	84	(5,3)
	<i>Oui</i>	695	(87,2)	1 514	(94,7)
Membre du foyer sous TARV	<i>Non</i>	614	(77,0)	1 304	(81,6)
	<i>Oui</i>	183	(23,0)	294	(18,4)

VI.4.3 Décès avant l'initiation des TARV

Au total, 152 adultes considérés comme éligibles pour les TARV sont décédés dans les trois mois après l'entrée dans le programme, dont 8,0 % (n=64) des hommes et 5,5 % (n=88) des femmes (Figure 17). La comparaison des individus décédés par rapport à ceux non décédés est présentée séparément selon le sexe dans le Tableau 8. On observe ainsi que la mortalité était associée à un faible taux de CD4 à l'entrée dans le programme à la fois pour les hommes ($p<0,001$) que pour les

femmes ($p < 0,001$). Les femmes étaient aussi plus à risque de décéder si elles n'étaient pas enceintes ($p < 0,001$) et si elles vivaient dans un foyer avec un faible index de richesse ($p < 0,001$).

Tableau 8. Décès avant d'initier les TARV dans les trois mois après l'entrée dans le programme en fonction des caractéristiques individuelles et du foyer parmi les hommes (N=797) et les femmes (N=1 598) éligibles aux TARV. Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.

		Hommes (N = 797)			Femmes (N = 1 598)		
		N	% décès	p*	N	% décès	p*
CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES							
Année d'entrée	<i>Jan2007-Mar2010</i>	543	8,7	<i>0,11</i>	1 062	6,1	<i>0,15</i>
	<i>Avr2010-Juil2011</i>	190	8,4		400	5,0	
	<i>Août2011-Dec2011</i>	64	1,6		136	2,2	
Age (années)	<i>16-24</i>	31	6,5	<i>0,98</i>	330	3,6	<i>0,33</i>
	<i>25-34</i>	286	7,7		698	6,3	
	<i>35-44</i>	274	8,0		325	5,2	
	<i>≥ 45</i>	206	8,7		245	6,1	
Taux de CD4 (cell./mm³)	<i>≤ 100</i>	437	12,8	<0,001	665	10,8	<0,001
	<i>101-200</i>	335	2,4		804	2,0	
	<i>201-350</i>	25	0,0		129	0,0	
Niveau d'éducation	<i>< 1 an</i>	71	8,4	<i>0,28</i>	98	7,1	<i>0,18</i>
	<i>Grade 1-7</i>	150	7,3		248	7,3	
	<i>Grade 8-11</i>	229	10,5		542	3,9	
	<i>Grade 12 et plus</i>	177	4,5		452	6,6	
	<i>Inconnu</i>	170	8,8		258	4,7	
Activité	<i>Ni employé, ni étudiant</i>	252	7,1	<i>0,61</i>	717	5,2	<i>0,95</i>
	<i>Etudiant</i>	13	15,4		129	6,2	
	<i>Employé</i>	355	8,5		388	5,7	
	<i>Inconnu</i>	177	7,9		364	5,8	
Statut de resident	<i>Non</i>	227	8,4	<i>0,82</i>	314	6,7	<i>0,31</i>
	<i>Oui</i>	570	7,9		1 284	5,2	
Grossesse	<i>Oui</i>	-	-	-	307	1,0	<0,001
	<i>Non</i>	-	-	-	1 291	6,6	
CARACTERISTIQUES DU FOYER							
Perception du statut économique	<i>Confortable</i>	50	4,0	<i>0,65</i>	98	7,1	<i>0,87</i>
	<i>Moyen</i>	483	8,9		974	5,4	
	<i>Pauvre</i>	208	7,7		404	5,4	
	<i>Inconnu</i>	56	5,4		122	4,9	
Index de richesse	<i>1^{er} quintile</i>	154	9,1	<i>0,59</i>	274	8,4	0,02
	<i>Quintiles 2-5</i>	643	7,8		1 324	4,9	
Distance à la Clinique	<i>≥ 2 km</i>	500	7,8	<i>0,76</i>	966	6,3	<i>0,08</i>
	<i>< 2 km</i>	297	8,4		632	4,3	

Tableau 8 (suite)

		Hommes (N = 797)			Femmes (N = 1 598)		
		N	% décès	p*	N	% décès	p*
Nombre d'adultes dans le foyer	≤ 2	102	6,9	0,83	123	4,1	0,77
	3-6	349	8,6		715	5,6	
	> 6	346	7,8		760	5,7	
Enfant dans le foyer	Non	102	4,9	0,21	84	5,9	0,85
	Oui	695	8,5		1 514	5,5	
Membre du foyer sous TARV	Non	614	8,6	0,13	1 304	5,1	0,10
	Oui	183	6,0		294	7,5	

* p.value correspondant au test du Chi 2 ou au test de Fisher exact (selon les effectifs théoriques).

VI.4.4 Facteurs associés à l'initiation des TARV dans les trois mois après l'éligibilité

Au total, 733 hommes et 1 510 femmes étaient entrés dans le programme de soins VIH en étant éligibles aux TARV et n'étaient pas décédés dans les trois mois après l'entrée dans le programme. Parmi eux, 68,2 % des hommes et 60,2 % des femmes ont initié les TARV dans les trois mois après l'éligibilité. Après ajustement sur le taux de CD4, sur l'âge et sur la période d'entrée dans le programme, l'initiation des TARV n'était significativement pas associée au sexe ($p=0,34$).

Chez les hommes n'étant pas décédés (Tableau 9), l'analyse univariable montre que les taux d'initiation étaient significativement plus élevés parmi les patients ayant un bas taux de CD4 à l'entrée dans le programme (≤ 100 cellules/mm³ versus >100 cellules/mm³ ; $p<0,001$). Les hommes étaient aussi significativement plus susceptibles d'initier les TARV s'ils étaient membres d'un foyer situé à moins de deux kilomètres de la clinique la plus proche (75,4% versus 64,0 % pour les patients dont la clinique la plus proche est située à ≥ 2 km du foyer d'appartenance ; $p=0,001$), et s'ils étaient résidents dans leur foyer (70,9 % versus 61,5 % chez les non-résidents ; $p=0,002$).

Ces associations restaient significatives après ajustement sur les autres variables : concernant la distance à la clinique, RCa = 1,52 et IC 95% = 1,06-2,19 ; concernant le fait d'être résident ou non, RCa = 1,53 et IC 95% = 1,07-1,20.

Tableau 9. Initiation des TARV en fonction des caractéristiques individuelles et à l'échelle du foyer chez les hommes éligibles à l'entrée dans le programme (N=733). Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.

		N	% TARV initiation	Analyse univariable*		Analyse multivariable*	
				RCb	IC 95%	RCa	IC 95%
CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES							
Année d'entrée	Jan2007-Mar2010	496	68,9	1,00	-	1,00	-
	Avr2010-Juil2011	174	65,5	0,86	0,59-1,23	0,89	0,61-1,30
	Août2011-Dec2011	63	69,8	1,04	0,59-1,85	1,64	0,72-3,74
Age (années)	16-24	29	62,1	1,00	-	1,00	-
	25-34	264	63,3	1,05	0,48-2,31	0,85	0,37-1,95
	35-44	252	74,6	1,80	0,81-4,00	1,41	0,61-3,25
	≥ 45	188	67,6	1,27	0,57-2,86	0,99	0,42-2,31
Taux de CD4 (cell./mm ³)	≤ 100	381	73,5	1,00	-	1,00	-
	101-200	327	63,0	0,61	0,45-0,85	0,59	0,42-0,82
	201-350	25	56,0	0,46	0,20-1,04	0,29	0,09-0,91
Niveau d'éducation	< 1 an	65	61,5	0,58	0,32-1,06		
	Grade 1-7	139	69,8	0,84	0,51-1,38		
	Grade 8-11	205	64,9	0,67	0,43-1,05		
	Grade 12 et plus	169	73,4	1,00	-		
	Inconnu	155	68,4	0,79	0,49-1,27		
Activité	Ni employé, ni étudiant	234	70,5	1,00	-	1,00	-
	Etudiant	11	54,6	0,50	0,15-1,70	0,58	0,16-2,10
	Employé	235	70,2	0,98	0,68-1,42	0,99	0,67-1,46
	Inconnu	163	62,0	0,68	0,45-1,04	0,74	0,48-1,14
Statut de resident	Non	208	61,5	1,00	-	1,00	-
	Oui	525	70,9	1,52	1,09-2,13	1,53	1,07-2,20
CARACTERISTIQUES DU FOYER							
Perception du statut économique	Confortable	48	64,6	0,87	0,45-1,69		
	Moyen	440	69,6	1,09	0,76-1,57		
	Pauvre	192	67,7	1,00	-		
	Inconnu	53	62,3	0,79	0,42-1,48		
Index de richesse	1 ^{er} quintile	140	64,3	1,00	-		
	Quintiles 2-5	593	69,1	1,24	0,85-1,83		
Distance à la Clinique	≥ 2 km	461	64,0	1,00	-	1,00	-
	< 2 km	272	75,4	1,72	1,23-2,41	1,52	1,06-2,19
Nombre d'adultes dans le foyer	≤ 2	95	75,8	1,00	-		
	3-6	319	67,1	0,65	0,38-1,10		
	> 6	319	67,1	0,65	0,38-1,10		

Tableau 9 (suite)

		N	% TARV initiation	Analyse univariable*		Analyse multivariable*	
				RCb	IC 95%	RCa	IC 95%
Enfant dans le foyer	Non	97	71,1	1,00	-		
	Oui	636	67,8	0,85	0,53-1,36		
Membre du foyer sous TARV	Non	561	68,6	1,00	-		
	Oui	172	66,9	0,92	0,64-1,33		

RCb: Rapport de Côtes brut – RCa: Rapport de Côtes ajusté – IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

* Analyses réalisées à l'aide de régressions logistiques.

Chez les femmes n'étant pas décédées (Tableau 10), l'analyse univariable montre que les taux d'initiation augmentaient significativement avec l'âge ($p<0,001$) et diminuaient significativement avec le niveau de CD4 à l'entrée dans le programme ($p<0,001$). Ces taux d'initiation des TARV étaient aussi plus bas chez les étudiantes (49,6% versus 62,9 % parmi les femmes sans emploi et n'étant pas étudiantes ; $p=0,006$) et plus hauts chez celles ayant un niveau d'éducation <1 an (73,6 % versus de 56,4 % à 63,9 % parmi les femmes ayant un niveau d'éducation de Grade 1 à Grade 12 et plus ; $p<0,001$). Les femmes étaient aussi significativement plus susceptibles d'initier les TARV si elles n'étaient pas enceintes (64,4 % versus 43,4 % chez les femmes enceintes ; $p<0,001$). L'initiation des TARV était par ailleurs associée à des caractéristiques du foyer chez ces patientes : les femmes étaient significativement plus susceptibles d'initier les TARV si elles appartenaient à un foyer pour lequel le quintile de l'index de richesse était ≥ 2 (61,4 % versus 54,2 % lorsque le quintile de richesse était le plus bas ; $p=0,03$) ou si au moins une personne du foyer avait déjà initié les TARV au sein du programme de soins VIH de Hlabisa avant l'entrée de la femme dans le programme (65,4 % versus 59,1 % lorsque aucune personne n'avait déjà initié les TARV ; $p=0,03$).

Dans l'analyse multivariable, l'initiation des TARV restait significativement associée à l'âge ($p=0,004$), au taux de CD4 ($p<0,001$), à la grossesse ($RCa = 1,72$; $IC\ 95\% = 1,28-2,31$), à l'index de richesse ($RCa = 1,38$; $IC\ 95\% = 1,04-1,86$) et à l'histoire des TARV au sein du foyer ($RCa = 1,41$; $IC\ 95\% = 1,05-1,89$).

Tableau 10. Initiation des TARV en fonction des caractéristiques individuelles et à l'échelle du foyer chez les femmes éligibles à l'entrée dans le programme (N=1 510). Programme VIH de Hlabisa. 2007-2011.

		N	% TARV initiation	Analyse univariable*		Analyse multivariable*	
				RCb	IC 95%	RCa	IC 95%
CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES							
Année d'entrée	Jan2007-Mar2010	997	59,4	1,00	-	1,00	-
	Avr2010-Juil2011	380	62,6	1,15	0,90-1,46	1,32	1,00-1,74
	Août2011-Dec2011	133	59,4	1,00	0,69-1,45	1,31	0,83-2,07
Age (années)	16-24	318	48,1	1,00	-	1,00	-
	25-34	654	57,2	1,44	1,10-1,89	1,31	0,97-1,77
	35-44	308	69,5	2,46	1,77-3,41	1,90	1,30-2,77
	≥ 45	230	73,0	2,92	2,03-4,21	1,94	1,24-3,05
Taux de CD4 (cell./mm ³)	≤ 100	593	68,6	1,00	-	1,00	-
	101-200	788	56,2	0,69	0,47-0,73	0,62	0,49-0,78
	201-350	129	45,7	0,38	0,26-0,57	0,46	0,28-0,75
Niveau d'éducation	< 1 an	91	73,6	2,20	1,33-3,64	1,49	0,84-2,66
	Grade 1-7	230	63,9	1,40	1,00-1,94	1,17	0,78-1,72
	Grade 8-11	521	56,4	1,02	0,79-1,32	1,01	0,77-1,33
	Grade 12 et plus	422	55,9	1,00	-	1,00	-
	Inconnu	246	67,1	1,61	1,16-2,23	1,43	0,97-2,10
Activité	Ni employé, ni étudiant	680	62,9	1,00	-	1,00	-
	Etudiante	121	49,6	0,58	0,39-0,85	0,82	0,53-1,29
	Employée	366	62,0	0,96	0,74-1,25	0,92	0,70-1,22
	Inconnu	343	56,6	0,77	0,59-1,00	0,68	0,50-0,91
Statut de resident	Non	293	56,3	1,00	-	1,00	-
	Oui	1 217	61,1	1,22	0,94-1,58	1,12	0,85-1,48
Grossesse	Oui	304	43,4	1,00	-	1,00	-
	Non	1 206	64,4	2,36	1,83-3,05	1,72	1,28-2,31
CARACTERISTIQUES DU FOYER							
Perception du statut économique	Confortable	91	63,7	1,25	0,78-2,01		
	Moyen	921	60,2	1,08	0,84-1,37		
	Pauvre	382	58,4	1,00	-		
	Inconnu	116	63,8	1,26	0,82-1,93		
Index de richesse	1 ^{er} quintile	251	54,2	1,00	-	1,00	-
	Quintiles 2-5	1 259	61,4	1,34	1,02-1,77	1,38	1,04-1,86

Tableau 10 (suite)

		N	% TARV initiation	Analyse univariable*		Analyse multivariable*	
				RCb	IC 95%	RCa	IC 95%
Distance à la Clinique	≥ 2 km	905	59,6	1,00	-		
	< 2 km	605	61,2	1,07	0,87-1,32		
Nombre d’adultes dans le foyer	≤ 2	118	60,2	1,00	-		
	3-6	675	60,6	1,02	0,68-1,52		
	> 6	717	59,8	0,99	0,66-1,47		
Enfant dans le foyer	Non	79	54,4	1,00	-		
	Oui	1 431	60,5	1,28	0,81-2,01		
Membre du foyer sous TARV	Non	1 238	59,1	1,00	-	1,00	-
	Oui	272	65,4	1,31	1,00-1,73	1,41	1,05-1,89

RCb: Rapport de Côtes brut – RCa: Rapport de Côtes ajusté – IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

* Analyses réalisées à l'aide de régressions logistiques.

VI.5 Discussion

Dans cette région rurale du KwaZulu-Natal, moins de 70 % des personnes éligibles aux TARV à leur première mesure de CD4 et non décédées ont initié les TARV dans les trois mois. Nous n'avons identifié qu'une seule autre étude (95) au sein de laquelle une limite de trois mois a été utilisée pour estimer les taux d'initiation des TARV depuis l'éligibilité (comme suggéré par Fox et ses collaborateurs (140)) ; cette étude, conduite dans une zone urbaine sud-africaine, montrait des taux d'initiation des TARV légèrement plus élevés (74 %).

Nos résultats ont aussi mis en évidence que les barrières à l'initiation des TARV pouvaient significativement différer selon le sexe dans cette région. Cette stratification sur le sexe en lien avec la prise des TARV n'a été, à notre connaissance, présentée que deux fois précédemment. Tout d'abord, une étude au Mozambique a suggéré que l'initiation tardive des TARV était associée au fait de vivre seule (versus mariée/en union ou veuve) chez les femmes et au fait de vivre dans une zone rurale (versus urbaine) chez les hommes (117). Par ailleurs, une étude cas-contrôle conduite en Zambie, a montré que la non prise des TARV était associée avec la pauvreté chez les femmes et avec la peur des effets indésirables et de la pression sociale chez les hommes (116).

Dans notre étude, l'analyse multivariable montre que chez les hommes, l'initiation des TARV dans les trois mois après l'éligibilité était significativement associée avec le fait d'être résident (versus non résident) et avec le fait d'être membre d'un foyer situé à moins de deux kilomètres de la clinique la plus proche (versus ≥ 2 kilomètres). Ces résultats sont concordants avec d'autres études montrant que la distance à la clinique était associée avec une plus faible rétention dans les soins VIH (83, 96, 107, 115, 147, 148). Il a ainsi été suggéré que la mise à disposition d'aides financières pour les transports jusqu'aux cliniques ainsi que l'utilisation de cliniques mobiles pouvaient augmenter la couverture thérapeutique (115).

Chez les femmes, l'analyse multivariable incluant un ajustement sur les taux de CD4 montre que la grossesse était significativement associée avec une non-initiation des TARV. Nos résultats sont concordants avec de précédentes études décrivant de faibles taux de rétention dans les soins VIH avant et après l'initiation des TARV chez les femmes enceintes (76, 149, 150), ce qui est inquiétant alors qu'il est essentiel que ces femmes initient les TARV aussi tôt que possible au cours de leur grossesse puis de l'allaitement afin d'assurer une suppression virale et ainsi réduire les risques de transmission du VIH de la mère à l'enfant (151, 152). Les bas taux d'initiation des TARV chez ces femmes enceintes pourraient entre autre s'expliquer par le fait que la grande majorité des grossesses (>80%) sont reportées comme étant non planifiées dans ce sous-district de Hlabisa (153, 154). En effet, il a précédemment été montré que des grossesses non désirées étaient associées avec une utilisation inadéquate des services de soins anténataux (155, 156). Il peut aussi être difficile pour ces femmes enceintes, qui doivent déjà gérer une grossesse imprévue, de déclarer leur statut sérologique à leur partenaire et/ou à leur famille (157) ; or la non déclaration du statut a été suggérée comme étant une barrière à l'utilisation des services de PTME (158). Enfin, il a par ailleurs été précédemment montré qu'une proportion importante de femmes enceintes (47 %) souffrait de dépression au sein du sous-district de Hlabisa (159), ce qui pourrait aussi partiellement expliquer le manque d'engagement dans les soins de la part de ces femmes (160-162).

De plus, toujours chez les femmes, l'initiation des TARV était significativement associée au fait d'appartenir à un foyer au sein duquel au moins un autre membre avait déjà initié les TARV. Nous faisons l'hypothèse que le fait de connaître une personne sous TARV dans sa famille peut aider à l'amélioration des connaissances concernant le système de santé et les TARV ainsi que réduire la peur de la stigmatisation, ce qui pourrait ainsi favoriser l'initiation des TARV. Il a en effet précédemment été suggéré qu'une connaissance élevée et des perceptions positives des soins VIH et TARV (115, 163-165), ainsi que le fait de se sentir moins concerné par la stigmatisation et la maltraitance (115, 164-166), étaient associés à un meilleur suivi dans les soins VIH et TARV.

Enfin, nous avons aussi mis en évidence que l'initiation des TARV augmentait avec le statut économique du foyer (mesuré à l'aide d'un index de richesse) chez les femmes. Ce résultat est concordant avec une étude conduite en Zambie (116) qui suggérait l'existence de barrières économiques à l'initiation des TARV malgré des accès gratuits aux soins et traitements VIH. Nous faisons aussi ici l'hypothèse que la barrière économique peut être partiellement causée par le faible taux d'emploi parmi les femmes incluses (24,3 %) ; il est possible que ces femmes soient moins susceptibles de gérer l'argent du foyer et aient ainsi des difficultés pour payer le transport jusqu'à la clinique, particulièrement si elles n'ont pas encore déclaré leur statut sérologique.

Comme déjà décrit auparavant, nous reconnaissons que nos résultats doivent être considérés avec quelques limites. Tout d'abord, nous savons que de nombreuses personnes ne reviennent pas en clinique pour leur suivi VIH (82, 90, 94, 95, 130) ; nous ne savons donc pas si tous les patients inclus dans notre étude ont effectivement reçus leurs résultats de la mesure de CD4 et s'ils ont ainsi été informés de leur éligibilité pour les TARV. De plus, il est aussi possible que certains adultes inclus aient initié les TARV en dehors du programme de Hlabisa. Cependant, ce risque a peu de chance d'être important puisque l'initiation des TARV est observée dans un temps relativement court (trois mois), et que le programme VIH de Hlabisa est décentralisé dans des cliniques de soins primaires avec un accès relativement facile et dans une région assez pauvre où les patients peuvent avoir des difficultés de trouver d'autres lieux de prise en charge du VIH et d'accès aux TARV.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que cette analyse a été conduite entre 2007 et 2011 et il y a depuis eu une croissance importante de la couverture antirétrovirale parmi les patients éligibles aux TARV en Afrique du Sud, passant de 66 % en 2011 (68) à environ 81 % en 2012 (3), avec une réduction spectaculaire des transmissions du VIH de la mère à l'enfant (9). Cependant, alors que les recommandations de l'OMS vont dans le sens de traiter les individus de plus en plus tôt dans l'évolution de l'infection à VIH (50), nous avons précédemment montré que, parmi les individus éligibles aux TARV, ceux qui étaient déjà engagés dans les soins avant l'éligibilité des TARV étaient plus susceptibles d'initier les TARV par rapport à ceux étant éligibles dès l'entrée dans le programme de soins VIH (141), suggérant que les patients ont besoin de temps et de préparation avant d'initier les TARV ; ce résultat avait d'ailleurs déjà été observé au Malawi (113). Il serait ainsi intéressant de mettre à jour ces analyses dans les prochaines années pour vérifier si les barrières à l'initiation des TARV diffèrent ou non selon le temps alors que les recommandations sont encore amenées à évoluer.

Les forces de notre étude sont que les données proviennent d'un large programme de soins et de traitement VIH initié en 2004 et qu'elles ont pu être liées avec les données recueillies au sein de la surveillance démographique conduite dans une sous-partie de ce sous-district de Hlabisa. De plus, à notre connaissance, cette étude l'une des premières à décrire les barrières à l'initiation des TARV de façon longitudinale stratifiée selon le sexe. Enfin, afin d'être le plus spécifique possible dans l'étude des facteurs associés à l'initiation des TARV, nous avons exclus les patients qui sont décédés avant d'initier les TARV au cours de la période d'étude.

En conclusion, nous avons montré que les barrières à l'initiation des TARV dans les trois mois après l'éligibilité des TARV différaient selon le sexe : elles étaient principalement de nature logistique chez les hommes, et de nature socio-démographique chez les femmes. Nous avons de ce fait confirmé la nécessité de conduire des analyses séparément selon le sexe dans l'objectif de mieux comprendre les possibles barrières à l'initiation des TARV, et plus généralement à l'accès aux soins VIH, et ainsi développer des interventions adaptées à l'échelle individuelle et à l'échelle du foyer et communautaire afin d'améliorer encore la prise en charge des soins VIH à long terme à la fois chez les hommes et chez les femmes.

VII. Discussion générale

VII.1 Synthèse : l'étude des barrières à l'initiation des TARV dans une zone rurale du KwaZulu-Natal

VII.1.1 Résultats principaux

L'objectif de cette thèse était de comprendre quelles étaient les barrières à l'initiation des TARV dans cette population vivant dans une zone rurale très fortement touchée par le VIH/Sida au sein de la région de KwaZulu-Natal en Afrique du Sud. Par ce travail de recherche conduit dans le sous-district de Hlabisa, nous avons montré que, bien qu'un très grand nombre de personnes accèdent aux cliniques du programme de soins VIH du sous-district, une proportion notable d'entre elles ne sont pas retenues dans les soins jusqu'à l'initiation des TARV.

En focalisant nos observations chez les personnes éligibles aux TARV entre 2007 et 2011, nous avons tout d'abord montré que seulement près de 65 % d'entre elles avaient initié les traitements en juin 2013. Celles étant entrées dans le programme de soins VIH avant d'être éligibles étaient significativement plus susceptibles d'initier les TARV que celles étant entrées dans le programme en étant déjà éligibles. Par ailleurs, tandis que les recommandations internationales, et spécifiquement sud-africaines, vont dans le sens d'initier les TARV à un stade de plus en plus précoce de l'infection à VIH, nos résultats suggèrent que l'évolution des recommandations des critères d'éligibilité (d'un taux de $CD4 \leq 200$ cellules/mm³ à ≤ 350 cellules/mm³) a permis une augmentation significative des taux d'initiation des TARV parmi les personnes éligibles avec ces nouveaux critères sans rallonger le temps à l'initiation des TARV pour les personnes éligibles à un stade plus avancé de la maladie ($CD4 \leq 200$ cellules/mm³). Cependant, malgré ces résultats rassurants, les taux d'initiation des TARV dans les trois mois après l'entrée dans ce programme de soins VIH de Hlabisa restaient encore suboptimaux en 2012.

Nous avons alors exploré les barrières à l'initiation des TARV dans le sous-district de Hlabisa. Nous avons tout d'abord montré que les taux d'initiation des TARV augmentaient avec l'âge et diminuaient avec le taux de CD4. Par la suite, nous avons mis en évidence que les barrières à l'initiation des TARV pouvaient différer selon le sexe : elles étaient principalement d'ordre logistique (distance à la clinique, statut de résident) chez les hommes alors qu'elles étaient d'ordre socio-démographique et économique (grossesse, histoire du foyer avec les TARV, statut économique du foyer) chez les femmes.

VII.1.2 Mise en perspective avec la littérature

VII.1.2.1 Mise en perspective avec d'autres études sur le sujet dans le sous-district de Hlabisa

Cette problématique de l'accès aux soins VIH et TARV dans ce sous-district de Hlabisa a fait l'objet d'autres études récemment publiées.

Tout d'abord, parmi les individus non encore éligibles aux TARV, une étude conduite à partir de données recueillies en 2007-2008 au sein du programme de soins VIH de Hlabisa avait pour objectif de décrire les facteurs associés à la rétention dans les soins VIH dans les 13 mois après l'entrée dans le programme à (98). Cette étude montrait que les hommes, les personnes de ≤ 25 ans, celles ayant des taux de CD4 > 350 cellules/mm³ ainsi que celles étant employées à temps plein ou vivant dans un foyer composé de ≥ 10 individus étaient les plus à risque de ne pas être retenus dans les soins VIH.

Par ailleurs, une étude conduite auprès d'un échantillon de 300 personnes suivies dans le programme de soins VIH de Hlabisa en 2009 a permis de mettre en évidence que plus de 65 % trouvaient que les temps d'attente en clinique avant de pouvoir rencontrer un personnel de santé étaient longs (167).

De plus, une étude qualitative conduite en 2011 auprès de coordinateurs de programmes de soins VIH, d'infirmiers et médecins, a quant à elle suggéré que les coûts élevés de transport étaient une barrière à l'accès aux soins VIH et TARV (168). Selon cette même étude, il semblerait aussi que la peur de déclarer son statut était un frein à l'initiation des TARV (168).

Enfin, les résultats d'une dernière étude conduite entre 2009 et 2013 semblaient suggérer que le soutien de la famille et des amis était significativement associé à l'initiation des TARV sans pour autant qu'un lien direct soit établi entre la stigmatisation rapportée par les personnes interrogées (puis mesurée à l'aide d'une échelle multidimensionnelle) et l'initiation des traitements (169).

VII.1.2.2 Mise en perspective avec la littérature internationale

A l'échelle de l'Afrique sub-Saharienne, la deuxième étape de la cascade de soins VIH pré-TARV (de l'entrée dans les soins VIH à l'éligibilité des TARV) a encore été trop peu explorée comme le

suggère notre revue de la littérature sur le sujet. Pourtant, avec l'élargissement des campagnes de dépistage comme le recommande l'OMS, de nombreuses personnes accèdent aux programmes de soins VIH avant d'être éligibles aux TARV, la plupart des pays de cette région du sud du Sahara recommandant encore une initiation des TARV avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³.

Par ailleurs, toujours à l'échelle de ce sous-continent africain, l'étude de la troisième étape de la cascade de soins VIH pré-TARV (de l'éligibilité des TARV à l'initiation des TARV) s'est quant à elle intensifiée depuis 2011. Les principales barrières à l'initiation des TARV que nous avons mises en évidence étaient concordantes avec la plupart des études conduites sur le sujet dans différents contextes en Afrique sub-Saharienne, comme nous l'avons par ailleurs présenté.

En conclusion, ces résultats soulignent donc l'importance d'intensifier les efforts pour favoriser l'accès et la rétention dans les soins dès la première visite dans un programme de soins VIH afin de permettre une initiation des traitements dès qu'une personne devient éligible. Comme nous le verrons dans la deuxième grande partie de cette discussion, des interventions (qui sont peu à peu mises en place en tenant compte des contextes programmatiques et des réalités économiques de chaque région) sont possibles à plusieurs niveaux : système de santé, communauté et individus. Cependant, alors que la plupart des interventions sont pensées de façon assez globale, nos résultats montrent des spécificités d'accès aux TARV selon le sexe, suggérant que les personnes vivant avec le VIH bénéficient d'un accompagnement individualisé avec des messages et des conseils correspondant à leur situation précise.

VII.1.3 Forces et limites de la nature des données recueillies

VII.1.3.1 Données recueillies en routine dans un programme de soins VIH

Toutes les analyses réalisées dans le cadre de cette thèse ont été conduites à partir d'une même base de données recueillies en routine au sein du large programme VIH de Hlabisa. L'utilisation de ce type de données nous a permis d'observer l'accès aux soins et aux traitements VIH dans des conditions de terrain réelles, sans biais lié à la recherche (où les patients auraient pu être suivis dans des conditions privilégiées par rapport à la réalité), avec une vision globale d'un système de soins organisé de façon décentralisée.

Plusieurs limites dues au type de données recueillies en routine sont cependant à reconnaître. Tout d'abord, les décès, les migrations ou les transferts dans un autre programme de soins VIH ne sont pas toujours reportés aux cliniques. Nous ne pouvons donc pas exclure un risque que certaines personnes considérées comme n'étant pas retenues dans les soins VIH aient connu une autre issue (décès, migration, transfert) (Figure 18) (170), ce qui conduirait à des biais dans l'estimation du nombre de personnes ayant initié les TARV.

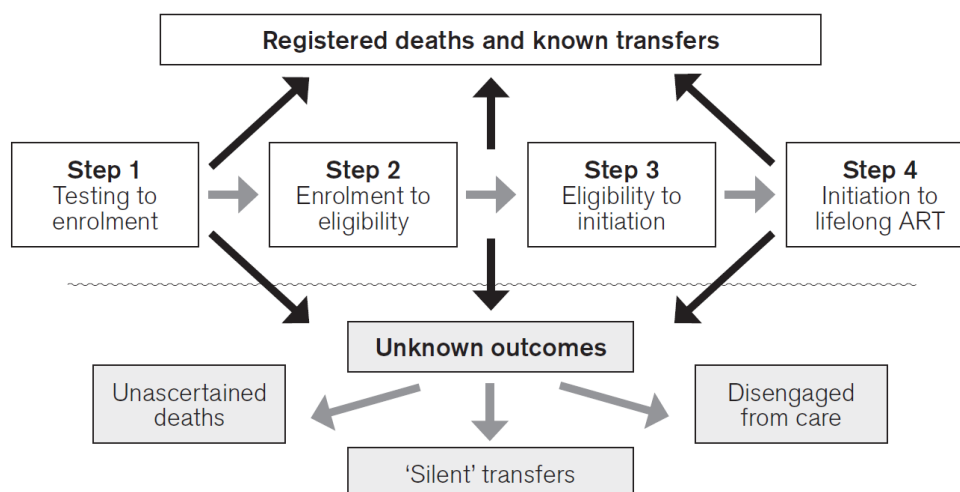


Figure 18. Perdus de vue tout au long de la cascade de soins VIH – source : OMS, 2011.

Par ailleurs, comme il s'agit en premier lieu d'une cohorte constituée pour le suivi des personnes sous TARV, les données disponibles au cours de la période pré-TARV sont assez limitées (sexe, âge, dates et taux des mesures de CD4), ce qui réduit les possibilités d'exploration pour mieux comprendre les barrières à l'initiation des TARV à l'échelle du sous-district. De plus, comme nous l'avons déjà mentionné, les données disponibles ne permettent pas de savoir si les patients sont revenus en clinique pour une autre raison que pour le prélèvement de sang servant à déterminer les taux de CD4 ; nous ne savons donc pas si toutes les personnes étant entrées dans le programme VIH ont été informées de leur statut vis-à-vis de l'éligibilité aux TARV. Ainsi, l'étude des barrières à l'initiation des TARV parmi les personnes éligibles aux TARV a pu être quelque peu biaisée si les facteurs associés au fait de revenir en clinique différaient de ceux associés à l'initiation des TARV.

VII.1.3.2 Données recueillies au sein d'une surveillance démographique

Pour l'étude des barrières à l'initiation des TARV, les données recueillies en routine au sein de ce programme VIH de Hlabisa ont été liées à celles recueillies au sein de la surveillance démographique. L'accès à ce type de données nous a permis de i/ mieux documenter les décès et les migrations de la

sous-population incluse dans les analyses, et ii/ élargir l'exploration des barrières à l'initiation des TARV avec des données supplémentaires en ce qui concerne le statut socio-démographique et économique de la personne incluse, ainsi que de son foyer.

Comme nous l'avons déjà mentionné, il a été décrit en 2007 que le taux de participation à la surveillance démographique était très élevé (>99 %) (120) ; toutefois, nous avons constaté que certaines variables recueillies à l'échelle de l'individu (telles que le niveau d'éducation et l'emploi) comportaient près de 20 % de données manquantes, ayant pu entraîner un manque de puissance pour l'étude des associations entre ces variables et l'initiation des TARV. De plus, la zone de surveillance démographique regroupant la plupart des sites urbains et péri-urbains du sous district, il y a des risques que la population incluse dans l'analyse des barrières à l'initiation des TARV ne soit pas très représentative de la population composant la totalité du sous-district de Hlabisa.

Par ailleurs, liée à cette surveillance démographique, il existe aussi une surveillance de l'infection à VIH ainsi que de l'état de santé général de la population. Cette surveillance, réalisée à l'échelle individuelle, concerne principalement les personnes ≥15 ans résidant dans la zone de surveillance démographique, ainsi qu'une petite proportion (environ 12,5 % par an) de personnes non résidentes tirées au sort. De plus, le taux de participation est assez faible pour cette surveillance réalisée à l'échelle individuelle. Ainsi, certaines des variables que nous aurions souhaité prendre en compte pour l'étude des barrières à l'initiation des TARV (telles que les connaissances et perceptions du VIH, la perception de la stigmatisation dans la communauté, les relations conjugales et sexuelles) comportaient plus de 60 % de données manquantes, et nous avons donc décidé de ne pas utiliser la base de données correspondante dans le cadre de cette thèse.

VII.1.4 Observations de terrain

Afin de mieux comprendre les barrières à l'accès aux soins VIH et à l'initiation des TARV, j'ai participé à des sessions de dépistage du VIH à domicile et j'ai pu visiter des cliniques du programme VIH de Hlabisa, observer des entretiens entre les professionnels de santé et les patients, et discuter avec des médecins, des infirmiers et des conseillers du programme VIH.

J'ai notamment observé que, comme il n'y a pas de rendez-vous précis donnés à l'avance dans les cliniques VIH, les patients peuvent avoir à attendre plusieurs heures (de 2h à 4h en général) en clinique avant de pouvoir voir un infirmier ou un conseiller, que ce soit pour un suivi médical, pour un

renouvellement d'ordonnance, pour un prélèvement de sang ou pour recevoir les résultats des analyses biologiques. Cette longue attente s'ajoute aux heures de trajet qui, dans les zones rurales où il n'y a pas de routes goudronnées et peu de taxis, peut être assez long (1-2h) malgré la décentralisation du programme.

De nombreuses discussions avec les conseillers et les infirmiers des cliniques du programme de soins VIH de Hlabisa ont aussi concerné la peur de déclarer son statut, et donc le choix, pour un grand nombre d'individus, de retarder leurs visites en clinique ou de préférer être suivis dans des cliniques loin de leur habitat où ils auront moins de chances d'être reconnus. A noter que les personnes qui travaillent peuvent demander une attestation de visite en clinique pour être excusées de leur absence ; nous pouvons cependant penser que le statut sérologique de la personne concernée peut être peu à peu dévoilé avec l'apport régulier de cette attestation à l'employeur.

Toutes ces observations de terrain m'ont permis de mieux mettre en évidence les freins, à la fois logistiques (distance à la clinique) mais aussi sociaux (peur de la stigmatisation), à l'accès aux soins VIH, notamment pour les personnes ayant un emploi ou habitant loin des cliniques où elles sont suivies.

VII.1.5 Défis plus généraux posés par l'étude de la cascade des soins pré-TARV

VII.1.5.1 La récolte des données au cours de la cascade de soins VIH pré-TARV

Alors qu'il y a de plus en plus d'articles publiés pour mesurer les taux de rétention au cours de la troisième étape de la cascade de soins VIH pré-TARV (de l'éligibilité à l'initiation des TARV), les deux premières étapes de la cascade, situées avant l'éligibilité des TARV, sont à ce jour encore insuffisamment documentées en ce qui concerne les pays d'Afrique sub-Saharienne. Ce constat n'est pas seulement qu'une question d'intérêt du sujet, mais repose aussi sur une problématique de faisabilité concernant le recueil des données, notamment concernant la première étape de la cascade (du dépistage du VIH à l'entrée dans les soins VIH). A noter que selon Fox *et al*, cette première étape est composée de deux sous-étapes : le fait d'avoir un premier prélèvement de sang pour la mesure du taux de CD4, et le fait de recevoir les résultats cette première mesure ainsi que d'être informée de son statut vis-à-vis de son éligibilité aux TARV (140).

Les lieux et conditions d'un dépistage du VIH peuvent être multiples (test à domicile, test en communauté, test en clinique, volontaire ou non, rapide ou non). Le suivi d'une personne est ensuite généralement effectué dans un seul et même centre de santé tant qu'il n'y a pas de transfert. Ainsi, alors que les données peuvent être essentiellement recueillies au sein d'un seul programme de soins VIH pour l'étude de la rétention dans les soins VIH après l'entrée dans ce programme de soins (étapes 2 et 3 de la cascade de soins VIH pré-TARV), le recueil des données pour l'étude de la première étape de la cascade est bien plus complexe (91). En effet, les informations concernant le dépistage du VIH ne sont à ce jour pas systématiquement recueillies, et le croisement de telles données avec celles des programmes de soins VIH nécessiterait d'attribuer une identification précise à chaque personne nouvellement dépistée. Ceci vient expliquer que la majorité des études mesurant les taux d'entrée dans les soins depuis le diagnostic du VIH (et que nous avons présentées dans l'introduction de cette thèse) se focalisent sur l'entrée dans les soins après des dépistages qui étaient réalisés au sein même des structures de santé où le suivi dans les soins VIH était proposé pour les personnes diagnostiquées séropositives au VIH.

Par ailleurs, selon l'organisation programmatique, la définition de l'entrée dans les soins peut être plus ou moins complexe. Prenons l'exemple d'un dépistage du VIH réalisé dans une clinique du programme de soins VIH de Hlabisa : comme déjà mentionné, le dépistage du VIH est basé sur un test VIH ELISA rapide, qui, s'il est positif, est confirmé par un second test VIH rapide permettant d'avoir les résultats du dépistage en quelques minutes ; en cas de dépistage positif, un prélèvement de sang veineux qui mesurera entre autres le taux de CD4 est immédiatement effectué. Dans ce cas précis, l'entrée dans les soins VIH sera surtout mesurée par la réception des résultats du taux de CD4 ; cette donnée n'étant cependant pas systématiquement recueillie au sein du programme VIH de Hlabisa, l'étude de cette première étape de la cascade n'a pas pu être réalisée.

Comme nous le détaillerons dans la troisième grande partie de cette discussion, l'entrée dans les soins VIH constitue une étape cruciale dans la mise en place des stratégies de type « *Test and Treat* » actuellement évaluées dans plusieurs pays d'Afrique sub-Saharienne. Les essais en cours sur le sujet et qui proposent pour la plupart des dépistages du VIH à domicile, pourront permettre d'avoir une idée des taux et des barrières à l'entrée dans les soins VIH après un diagnostic positif.

VII.1.5.2 La mesure de la rétention dans les soins VIH

L'étude des facteurs associés à la rétention dans les soins du diagnostic du VIH à l'initiation des TARV est cruciale afin de comprendre les barrières à chaque étape de la cascade de soins VIH pré-

TARV et penser des interventions adaptées à chaque contexte dans l'objectif de maximiser la couverture antirétrovirale. Néanmoins, il a été montré que la façon de mesurer la rétention dans les soins VIH pouvait impacter significativement le taux de rétention observé (171) ; en prenant l'exemple de la mesure du taux d'initiation des TARV, on peut facilement imaginer que le taux mesuré à trois mois après l'éligibilité sera plus bas que celui mesuré à six mois ou même un an. L'un des défis actuels est donc de savoir comment mesurer la rétention dans les soins VIH tout au long de la cascade de soins VIH pré-TARV.

Tout d'abord, Shepherd et ses collaborateurs ont suggéré que, afin d'avoir une estimation la plus précise possible des décès et des transferts, il vaut mieux choisir une définition en prospectif (versus en rétrospectif) pour étudier la rétention dans les soins VIH (171). La question est ensuite de savoir s'il faut standardiser, ou non, les définitions de la rétention dans les soins VIH. En effet, lorsque deux études sont comparées, la différence de rétention peut venir du programme de soins, mais aussi de la façon dont les taux sont estimés. Ainsi, afin de pouvoir comparer des études conduites dans différents contextes, Fox et ses collaborateurs ont proposé des définitions précises à utiliser en prospectif (140) (Figure 19).

$$\begin{aligned} \text{Stage 1 retention} &= \frac{\# \text{ Patients who complete ART eligibility assessment within 3 (or 12) months of HIV test}}{\# \text{ Patients who test positive for HIV}} \\ \\ \text{Stage 2 retention} &= \frac{\# \text{ Patients who complete all scheduled eligibility assessments within 6 months of schedule} \\ &\quad \text{or were not ART eligible at last assessment within past year}}{\# \text{ Patients who complete a first ART eligibility assessment}} \\ \\ \text{Stage 3 retention} &= \frac{\# \text{ Patients who initiate ART within 3 months of eligibility being established}}{\# \text{ Patients for whom ART eligibility is established}} \end{aligned}$$

Figure 19. Définitions des étapes de la cascade pré-TARV proposées par Fox et al, Trop Med Int Health 2012.

Cependant, d'autres auteurs ont souligné qu'il était difficile de convenir de définitions communes au niveau international, notamment car l'organisation des programmes VIH dans le suivi des patients ainsi que la collecte des données en routine peuvent varier significativement d'un contexte à l'autre (172, 173). Enfin, il a aussi été souligné l'importance de conduire des études longitudinales afin de pouvoir prendre en compte les patients utilisant le système de santé VIH de

manière sporadique dans l'objectif de mieux comprendre les raisons de leur absence et de leur retour par intermittence (71).

Pour ma part, je pense qu'il est important d'essayer de standardiser les définitions utilisées dans nos études sur la rétention dans les soins VIH pré-TARV afin d'assurer un minimum de comparaison possible, tout en discutant ces définitions en fonction du contexte dans lequel on se trouve et les biais que ces définitions peuvent donc entraîner.

Nos résultats ont mis en évidence que la rétention dans les soins durant la période pré-TARV n'était pas optimale dans cette zone rurale du KwaZulu-Natal, comme cela l'a aussi été observé dans de nombreux autres programmes de soins VIH d'Afrique sub-Saharienne. Il est donc important de réfléchir à des stratégies qui pourraient permettre d'améliorer l'accès aux soins VIH et aux TARV dans cette région du monde très fortement touchée par le VIH/Sida.

VII.2 Quelles interventions pour améliorer l'accès aux soins VIH et au TARV en Afrique sub-Saharienne ?

L'efficacité d'une intervention mise en place pour améliorer l'entrée et la rétention dans les soins VIH peut différer selon la sensibilité individuelle de chaque personne vis-à-vis de cette intervention. Les barrières à la rétention dans les soins VIH du diagnostic de l'infection à l'initiation des TARV sont présentes à plusieurs niveaux (105, 148), principalement à l'échelle du système de santé et à l'échelle de l'individu et de sa communauté. Il a ainsi été suggéré que le développement de plusieurs interventions combinées permettrait d'améliorer cet accès aux soins VIH et aux TARV (174), tout en les adaptant à chaque contexte en fonction des besoins et des réalités du terrain (175).

VII.2.1 A l'échelle du système de santé

A l'échelle du système de santé, les barrières à l'accès aux soins VIH comprennent la distance du trajet entre le domicile et la clinique (83, 96, 148, 176), les coûts de transport (115, 131, 148, 176, 177) et le temps d'attente avant de voir un conseiller et/ou un infirmier en clinique (148, 176, 178). Il semble donc important de développer des interventions ayant pour objectif de faciliter l'accès aux soins et traitements VIH en réduisant notamment les temps de transports et les temps d'attente en clinique.

VII.2.1.1 Décentralisation et intégration des programmes de soins

Dans le cadre de l'infection à VIH en Afrique sub-Saharienne, *la décentralisation* des programmes de soins VIH consiste en une répartition géographique de l'offre de soins par l'intermédiaire, le plus souvent, de cliniques de soins primaires. Dans certains contextes, le suivi de l'infection à VIH peut être directement lié à un autre suivi médical, comme par exemple pour les patients co-infectés par la tuberculose ou pour les femmes enceintes diagnostiquées séropositives au VIH ; dans ces cas, *l'intégration* des programmes de soins VIH consiste à permettre un suivi de l'infection à VIH directement dans les services de soins spécifiques à ces patients ayant un autre suivi médical, tels que dans les services de soins pour la tuberculose ou les services de santé prénatale, maternelle et infantile.

Il a été montré que la décentralisation des programmes de soins VIH permettait d'améliorer significativement l'accès et la rétention dans les soins VIH en Afrique sub-Saharienne (179-183). Ces résultats positifs ont aussi été mis en évidence concernant l'intégration des programmes VIH dans cette région, que ce soit dans le cadre de la co-infection avec la tuberculose (183-185) ou dans le cadre de la santé maternelle et infantile (183, 186-190). Ces deux stratégies de décentralisation et d'intégration des programmes de soins VIH ont d'ailleurs été fortement recommandées dans les dernières lignes directrices de l'OMS pour l'accès aux TARV (50).

VII.2.1.2 Disponibilité des TARV à domicile ou dans des cliniques mobiles

Afin de rendre les TARV encore plus accessibles, une étude a récemment mis en évidence que le fait de proposer une *initiation des TARV à domicile* permettait d'augmenter significativement le taux de personnes ayant initié les TARV dans les six mois après un auto-test du VIH par rapport aux patients pour lesquels seule l'initiation des TARV en clinique était proposée (136) ; il semblerait que le suivi à domicile n'entraîne pas de conséquences sociales négatives pour la personne suivie (137). Il a aussi été suggéré que la disponibilité des TARV au sein de *cliniques mobiles* permettrait d'améliorer l'accès aux TARV (191).

Cependant, l'évaluation de l'efficacité et des coûts de ces interventions proposant une disponibilité des TARV en clinique mobile et/ou à domicile reste encore à mener (191).

VII.2.1.3 Délégations des tâches

Alors que de nombreux pays d'Afrique sub-Saharienne souffrent d'un manque de ressources humaines pour répondre aux besoins en termes d'accès aux soins et de prescription des TARV, il a été suggéré que *la délégation des tâches* (ou « *task-shifting* » en anglais), consistant à la formation d'agents de santé spécifiquement dans le cadre du suivi des personnes vivant pour le VIH, pourrait répondre à ces insuffisances en ressources humaines (177). Ainsi, alors qu'auparavant, seuls les médecins pouvaient prescrire initier les TARV, les infirmiers formés peuvent aujourd'hui aussi accomplir cette tâche.

Les différentes revues de la littérature réalisées sur ce sujet montrent que, malgré le peu d'études conduites avec une méthodologie permettant d'obtenir des résultats très significatifs (192-

194), cette stratégie de délégation des tâches des médecins vers les infirmiers formés est coût-efficace et son utilisation permet d'accroître l'accès aux TARV sans diminuer la qualité des soins (125, 126, 192, 194). Cette stratégie a été suggérée pour la première fois en 2006 dans l'initiative « *Treat, Train, Retain* » de l'OMS puis recommandée en 2008 (195) ; elle a aussi dernièrement fait l'objet d'une forte recommandation dans les dernières directives de l'OMS pour l'accès aux TARV (50).

VII.2.1.4 CD4 point of care

L'éligibilité aux TARV est le plus souvent définie à partir de la mesure des CD4 ; cependant, il a été montré que de nombreux patients ne revenaient pas en clinique pour recevoir leurs résultats (73, 82, 83, 89, 90). Afin de diminuer le nombre de visites en clinique, il a été développé une stratégie appelée « *CD4 point-of-care* » (avec des appareils tels que le Pima Analyser™) permettant de pouvoir lire les résultats de la mesure du taux de CD4 sur place et dans les 20 minutes environ après le prélèvement de sang.

Plusieurs études ont montré que cette stratégie de lecture rapide des résultats des mesures de CD4 permettait d'augmenter le taux d'initiation aux TARV (130, 132, 133). Cependant, les coûts des technologies de « *CD4 point of care* » sont plus élevés que l'envoi des prélèvements sanguins aux laboratoires (196), ce qui est à ce jour un frein dans la mise en œuvre cette technologie à plus large échelle.

VII.2.2 A l'échelle de l'individu et de sa communauté

Les barrières à l'accès aux soins VIH et à l'initiation des TARV peuvent aussi exister à l'échelle de l'individu et de ses relations avec son entourage et sa communauté. Outre les facteurs socio-démographiques et économiques que nous avons déjà soulignés, il a par ailleurs aussi été montré que la peur d'être stigmatisé(e) ainsi que le fait de ne pas avoir déclaré son statut sérologique étaient des freins à l'accès aux soins VIH et à l'initiation des TARV (115, 116, 131, 176, 178, 197-201). Les résultats de certaines études suggèrent toutefois que la déclaration du statut VIH apporte plus de bénéfices (soutien de la part de l'entourage) que de risques (stigmatisation) (202-204).

Il semblerait ainsi important de développer des stratégies d'accompagnement personnalisé afin d'aider les personnes nouvellement diagnostiquées séropositives au VIH à prendre en charge leur infection malgré les difficultés rencontrées et à partager leur statut sérologique à leur entourage. Par

ailleurs, il pourrait aussi être intéressant d'intensifier les interventions de sensibilisation à l'échelle des communautés dans l'objectif de réduire les peurs vis-à-vis de la stigmatisation avant l'initiation des TARV.

VII.2.2.1 Conseil post-test du VIH ciblé et prenant en compte le couple

Le conseil post-test du VIH est un moment clef dans le suivi des personnes nouvellement diagnostiquées séropositives au VIH. En plus de l'accompagnement personnalisé basé sur une discussion autour des problématiques les plus souvent rencontrées vis-à-vis de l'accès aux soins et aux TARV dans le contexte concerné, le conseil post-test du VIH pourrait aussi être une opportunité de favoriser la discussion conjugale autour du VIH ainsi que la déclaration du statut sérologique au partenaire : alors que *le conseil VIH de couple* est un conseil au cours duquel les deux membres du couple sont présents, *le conseil VIH orienté vers le couple* est, quant à lui, un conseil prescrit à seulement l'un des deux membres du couple mais prenant en compte les relations conjugales et abordant les questions de communication avec le partenaire.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant un lien direct entre l'initiation des TARV et ces interventions de conseil post-test du VIH prenant en compte le couple. Cependant, il a été montré que le conseil VIH de couple permettait notamment aux femmes séropositives au VIH d'avoir une meilleure observance aux programmes de PTME (204, 205) même s'il a aussi été suggéré que ce type de conseil pouvait ne pas être acceptable dans certains contextes (206, 207). Par ailleurs, une étude multipays à laquelle j'ai participé a montré qu'un conseil VIH orienté vers le couple prescrit à des femmes enceintes permettrait d'améliorer la communication sur le VIH au sein du couple (208). Nous faisons ainsi l'hypothèse que ces interventions de conseil VIH favorisant la déclaration du statut sérologique et la communication au sein des couples permettraient, de façon indirecte, d'augmenter l'accès aux TARV. Ce type de conseil a d'ailleurs récemment fait l'objet de fortes recommandations par l'OMS (209).

VII.2.2.2 Interventions au sein des communautés

Plusieurs interventions ont été développées au sein des communautés afin de répondre aux besoins individuels des personnes vivant avec le VIH en termes d'acceptation de leur séropositivité. Ces interventions ont aussi pour objectif d'améliorer les connaissances et perceptions sur le VIH au sein de la communauté. Il peut notamment s'agir d'un soutien offert par des *agents de santé*

communautaires spécialement formés ou par les « *pairs* » (autres personnes séropositives au VIH qui proposent de partager leur expérience) (210, 211).

Plusieurs études suggèrent que ces interventions de soutien proposées au sein des communautés permettent d'améliorer l'accès aux soins VIH et d'augmenter la couverture thérapeutique (163, 210, 212, 213), même si, à notre connaissance, une seule étude, conduite dans une zone rurale au Kenya, quantifiait réellement les effets positifs et significatifs d'une telle intervention (163). L'implication d'agents de santé communautaire a aussi été suggérée par l'OMS comme une intervention permettant d'améliorer l'accès aux soins VIH (50).

VII.2.2.3 Utilisation des téléphones portables

L'utilisation des *téléphones portables* (notamment par l'envoi de sms) est une stratégie qui a été proposée dans différents contextes comme un outil de rappel dans le suivi des soins VIH et des TARV (135, 214).

La plupart des études conduites à ce jour sur le sujet concernent la période sous TARV : plusieurs études randomisées ont ainsi montré que les patients bénéficiant d'une intervention avec l'envoi régulier (souvent quotidien) de sms pour leur rappeler l'heure de la prise d'TARV étaient significativement plus susceptibles d'être observant que ceux ne recevant pas l'intervention (215-217). Une autre étude a montré que le taux de rendez-vous manqués diminuait significativement après la mise en place d'une intervention consistant à l'envoi d'un sms rappelant les rendez-vous fixés (218). Une étude est actuellement en cours pour vérifier les bénéfices d'un suivi hebdomadaire des patients par l'intermédiaire de téléphones portables (envoi de sms et appels par les infirmiers si besoin) sur la rétention dans les soins avant l'initiation des TARV (219), et permettra donc d'apporter des réponses quant à l'efficacité d'une telle intervention dans la période pré-TARV.

De nombreuses interventions ont été développées afin de réduire les barrières à l'initiation des TARV lorsque le traitement est recommandé à des stades modérés ou avancés de l'infection à VIH ($CD4 \leq 350$ cellules/mm³). Cependant, alors que les directives de l'OMS vont dans le sens de tester de plus en plus de personnes et de traiter celles diagnostiquées séropositives de plus en plus tôt dans l'avancée de leur infection à VIH, nous pouvons donc aussi nous demander quelles sont la faisabilité et l'acceptabilité d'une telle stratégie sur le terrain.

VII.3 Vers une stratégie « *Test and Treat* » : défis quant à sa mise en œuvre sur le terrain

VII.3.1 Dernières recommandations et derniers objectifs d'une initiation précoce des TARV

VII.3.1.1 Recommandations de l'OMS de 2013

L'OMS recommande de traiter les personnes de plus en plus tôt au cours de l'infection à VIH, avec, depuis 2013, la proposition d'un critère d'éligibilité aux TARV incluant tous les individus ayant un taux de CD4 ≤ 500 cellules/mm³ (50). Une étude a montré que ces nouvelles recommandations allaient significativement augmenter le nombre de personnes éligibles aux TARV dans les pays à ressources limitées (220), passant de 17,6 millions (avec une éligibilité à un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³) à 28,6 millions (avec une éligibilité à un taux de CD4 ≤ 500 cellules/mm³) (Figure 20).

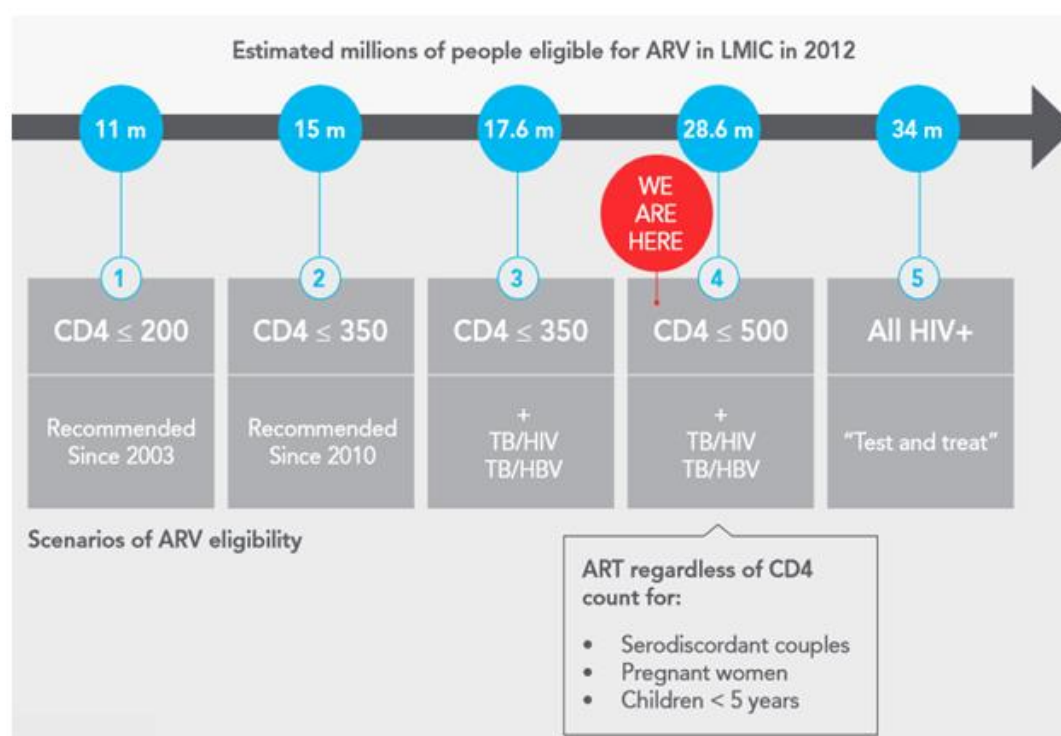


Figure 20. Scénarios quant aux critères d'éligibilité pour initier les TARV – source : ONUSIDA, 2014

Par ailleurs, il a aussi été suggéré que la mise en œuvre de ces recommandations OMS 2013 à large échelle permettrait d'éviter trois millions de décès supplémentaires et de prévenir près de 3,5 millions de nouvelles infections entre 2012 et 2025 dans les pays à ressources limitées, par rapport aux recommandations actuellement en vigueur dans ces pays (221).

Ainsi, en juillet 2014, le premier ministre sud-africain a annoncé l'adoption de ces recommandations OMS de 2013 sur le terrain au niveau national, à partir de janvier 2015²⁷.

VII.3.1.2 Objectifs de l'ONUSIDA de 2014

L'ONUSIDA a très récemment confirmé de nouveaux objectifs très ambitieux pour 2020 (sous l'intitulé « objectif 90-90-90 ») suivant la stratégie « *Test and Treat* » (222) : que 90 % des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, que 90 % des personnes diagnostiquées séropositives au VIH reçoivent des TARV – suggérant une initiation précoce des TARV – et que 90 % des personnes sous TARV parviennent à un état de suppression de charge virale durable. Il a été aussi estimé que près de 34 millions de personnes seraient éligibles aux TARV dans les pays à ressources limitées en considérant que les TARV puissent être proposés à toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit leur stade biologique ou clinique (222) (Figure 20).

VII.3.2 Quelle faisabilité et acceptabilité de cette stratégie sur le terrain ?

Les modèles mathématiques suggèrent que, pour observer des bénéfices des TARV et de la stratégie « *Test and Treat* » sur la réduction de l'incidence du VIH à l'échelle populationnelle, il est nécessaire que les étapes pré-TARV soient optimum, avec donc des taux élevés de dépistage, d'entrée et de rétention dans les soins VIH ainsi que d'initiation immédiate des TARV quel que soit le stade clinique ou biologique (223). A l'heure d'aujourd'hui, que savons-nous concernant la faisabilité et l'acceptabilité de cette stratégie « *Test and Treat* » sur le terrain ? Les réponses à ces questions sont cruciales avant de pouvoir proposer cette stratégie de manière généralisée.

²⁷ Annonce du Ministre de la Santé sud-africain concernant l'expansion du critère d'éligibilité pour initier les ART selon les recommandations OMS de 2013, à partir de janvier 2015 : www.iol.co.za/news/politics/hiv-drugs-treatment-to-start-earlier-motsoaledi-1.1724412#.U_Wv7GOS_Ej

VII.3.2.1 Terrains d'études en Afrique sub-Saharienne

Quatre essais randomisés en grappes (« *clusters* » en anglais) ayant pour objectif de mesurer l'impact de la proposition d'un traitement précoce sur l'incidence du VIH à l'échelle d'une population sont actuellement en cours en Afrique sub-Saharienne (Tableau 11) : l'essai ANRS 12249 TasP²⁸ (43) a démarré en Afrique du Sud en mars 2012, l'essai HPTN 071 PopART²⁹ (44) a démarré en Zambie et en Afrique du Sud en septembre 2013, l'essai SEARCH³⁰ a démarré en avril 2013 au Kenya et en Ouganda, et l'essai CDC BCPP³¹ a démarré au Botswana en octobre 2013. Les premières phases de ces essais permettront notamment de vérifier la faisabilité et l'acceptabilité de cette stratégie « *Test and Treat* » à l'échelle de la communauté à plusieurs niveaux : test VIH à domicile, répétition de ce test VIH au cours du temps pour les personnes diagnostiquées séronégatives, entrée dans les soins en cliniques VIH pour les personnes diagnostiquées séropositives, initiation du traitement précoce et observance aux traitements au long cours.

Deux essais randomisés à l'échelle de l'individu ont aussi pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques cliniques d'une initiation précoce des TARV : l'essai multi-continent START³² (36) ayant débuté en mars 2009 dans 37 pays du monde, et l'essai ANRS 12136 Temprano³³ conduit en Côte d'Ivoire depuis mars 2008 (Tableau 11). Le volet social de cet essai (étude ANRS 12239 Temprano Social) a pour objectif d'étudier les conséquences sociales et comportementales d'une mise sous TARV très précoce et permettra donc entre autre aussi de vérifier l'acceptabilité du traitement VIH au long cours.

²⁸ Essai ANRS 12249 TasP : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01509508?term=tasp&rank=1>

²⁹ Essai HPTN 071 PopART : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01900977?term=popart&rank=1>

³⁰ Essai SEARCH : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01864603?term=search&cntry1=AF%3AUG&rank=1>

³¹ Essai CDC BCPP : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01965470>

³² Essai START : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048?term=hiv&titles=start&rank=5>

³³ Essai ANRS 12136 Temprano : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00495651?term=temprano&rank=1>

Tableau 11. Synthèses des principaux essais randomisés portant sur la mise en place du traitement antirétroviral proposé très précocement en Afrique sub-Saharienne

Echelle de randomisation	Nom de l'étude (date de début)	Pays (contexte)	Intervention selon les bras de randomisation		
			Bras de randomisation	Test VIH et entrée dans les soins	Initiation des TARV
Communauté (cluster)	ANRS 12249 TasP (mars 2012)	Afrique du Sud (rural)	Intervention	Tests à domicile et référencement à la clinique TasP du cluster	Quel que soit le taux de CD4
			Contrôle	Tests à domicile et référencement à la clinique TasP du cluster	Selon recommandations en vigueur
	HPTN 071 PopART (septembre 2013)	Afrique du Sud, Zambie (rural)	Bras A	Test à domicile et suivi pour l'entrée dans les soins	Quel que soit le taux de CD4
			Bras B	Test à domicile et suivi pour l'entrée dans les soins	Selon recommandations en vigueur
			Bras C (contrôle)	Tests selon les services habituellement proposés dans la région	Selon recommandations en vigueur
	SEARCH (avril 2013)	Kenya, Ouganda (rural)	Intervention	Tests selon les services habituels avec un suivi pour l'entrée dans les soins	Quel que soit le taux de CD4
			Contrôle	Tests selon les services habituellement proposés dans la région	Selon recommandations en vigueur
	CDC BCPP (octobre 2013)	Botswana (rural)	Intervention	Test à domicile	Charge virale $\geq 10\,000$ copies/ μ L
			Contrôle	Tests selon les services habituellement proposés dans la région	Selon recommandations en vigueur
Individuelle	ANRS 12136 Temprano ANRS 12239 Temprano Social (mars 2008)	Côte d'Ivoire (urbain)	Intervention (2 bras)	-	Taux de CD4 de 400 à 800 cell./mm ³ (avec ou sans INH* pendant 6 mois)
			Contrôle (2 bras)	-	Selon recommandations en vigueur (avec ou sans INH* pendant 6 mois)
	START (mars 2009)	Multi-continent (37 pays)	Intervention	-	Taux de CD4 >500 cell./mm ³
			Contrôle	-	CD4 ≤ 350 cellules/mm ³ ou stade clinique avancé

*INH : Chimio-prophylaxie anti-tuberculose à l'isoniazide

VII.3.2.2 Premiers résultats quant à la faisabilité et à l'acceptabilité des interventions proposées au sein de la stratégie « Test and Treat » - l'essai ANRS 12249 TasP

Les essais visant à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité des interventions proposées au sein de la stratégie « *Test and Treat* » sont actuellement en cours et peu de résultats sont donc disponibles actuellement. Les premiers résultats de l'essai ANRS 12249 TasP ont été présentés à la dernière conférence internationale sur le VIH/Sida (AIDS 2014) à Melbourne en juillet 2014 (224).

i. Acceptabilité du dépistage VIH à domicile

Afin d'augmenter la couverture du dépistage du VIH, la plupart des essais visant à mesurer l'impact de la proposition d'un traitement précoce sur l'incidence du VIH à l'échelle d'une population proposent une intervention de dépistage à domicile : les conseillers se déplacent directement dans les habitations et, après s'être présentés, proposent un dépistage rapide VIH. Pour les personnes qui acceptent, ce dépistage est réalisé après un conseil pré-test dans un lieu permettant de respecter l'intimité des personnes testées ; les conseillers adaptent ensuite le conseil post-test du VIH selon le résultat du dépistage.

Les premiers résultats de l'essai ANRS 12249 TasP suggèrent qu'une intervention de dépistage à domicile est assez bien acceptée au sein des communautés (224). Cette intervention a en effet été acceptée par plus de 82 % des 10 008 personnes contactées au cours des 24 premiers mois de l'étude. De plus, parmi les 3 404 personnes séronégatives au premier test VIH et qui ont été recontactées, 87 % ont accepté un second dépistage qui leur a été proposé au cours du suivi. Des taux élevés d'acceptation de cette intervention de dépistage à domicile avaient aussi été observés lors de précédentes études réalisées en Afrique sub-Saharienne indépendamment des essais randomisés concernant la stratégie « *Test and Treat* » (124, 198, 225-230), et cette stratégie a été jugée coût-efficace (231).

ii. Entrée dans les soins après un diagnostic positif au VIH lors des dépistages à domicile

Bien que de nombreuses personnes puissent être diagnostiquées séropositives au VIH à domicile, il semble que l'entrée dans les soins après un tel dépistage est plus difficile. Ainsi, dans l'essai ANRS 12249 TasP, les personnes diagnostiquées séropositives sont invitées à se rendre dans une clinique

VIH ; il a cependant été observé que seules 49% des personnes nouvellement diagnostiquées étaient effectivement dans les soins dans les six mois après leur diagnostic (63 % dans l'année) (224). Un faible taux d'entrée dans les soins VIH après un dépistage à domicile avait aussi été précédemment observé (42 %) dans une étude réalisée au Kenya (198).

Les raisons de non entrée dans les soins parmi les personnes nouvellement diagnostiquées sont actuellement en cours d'analyse par les chercheurs de l'essai ANRS 12449 TasP. Nous pouvons notamment nous demander si, parmi ces nouvelles personnes diagnostiquées, le bras de randomisation joue ou non un rôle sur les taux d'entrée dans les soins. En effet, les personnes étant informées de l'intervention de traitement précoce dès l'annonce de leur diagnostic à domicile, nous pourrions par exemple faire l'hypothèse que, dans le bras où l'intervention de traitement précoce est mise en place, certaines personnes choisissent de ne pas du tout se rendre en clinique s'ils ne se sentent pas encore prêts à initier les TARV.

A l'échelle internationale, de plus en plus d'interventions sont mises en place afin d'améliorer la couverture du dépistage VIH (232): outre le test VIH volontaire dans des centres spécialisés et les tests VIH à domicile, certains programmes proposent aussi des tests VIH dans des cliniques mobiles et/ou en communauté, et les auto-tests VIH commencent désormais à être disponibles. Le développement de ces différentes interventions à large échelle permettra à de plus en plus de personnes séropositives de connaître leur statut sérologique à des stades moins avancés que ce qu'est le cas actuellement, l'objectif étant que ces personnes puissent prendre en charge le suivi de leur infection à VIH le plus tôt possible ainsi que mettre en place elles-mêmes des mesures préventives pour réduire les risques de transmission de leur infection. Cependant, alors que les résultats actuels montrent que le nombre de personnes qui entrent dans les soins après un test VIH à domicile est encore loin d'être optimal, il est primordial de continuer les efforts pour assurer une entrée dans les soins VIH rapide après un diagnostic positif au VIH, quel que soit le lieu du diagnostic (en clinique, à domicile, en communauté ou par auto-test).

iii. Acceptabilité de l'initiation de plus en plus précoce des TARV et observance au long cours

Dans l'essai TasP, les premiers résultats suggèrent que, une fois que les personnes nouvellement diagnostiquées séropositives au VIH ont accédé à leur clinique de référence, le taux d'initiation des TARV est élevé parmi les individus ayant un taux de CD4 >350 cellules/mm³ dans le groupe où l'initiation immédiate des TARV est proposée (>80 % sur 161 personnes) (224). Cependant, ces résultats préliminaires portent sur un nombre d'individu relativement faible et seront donc à

confirmer ; il sera aussi intéressant de comparer les barrières à l'initiation des TARV en fonction du critère d'éligibilité pour initier les TARV, selon que les TARV sont proposés à un stade précoce ou pas de l'infection à VIH.

Par ailleurs, alors que pour obtenir un succès virologique et immunologique au long cours, il est primordial que les patients soient observant aux TARV tout au long de la vie (233-235), aucune étude n'a, pour le moment et à notre connaissance, été publiée sur l'observance aux TARV chez les patients ayant initié les TARV de façon précoce. Les essais en cours devraient pouvoir permettre de répondre à cette question (Tableau 11). Une méta-analyse réalisée à partir d'études conduites en Afrique subsaharienne a cependant montré que, chez les personnes initiant les TARV selon les recommandations en vigueur au moment des études, les taux d'observance aux TARV étaient relativement faibles (236) ; de plus, une étude conduite en Ouganda suggérait que l'observance des TARV diminuait avec le temps (237). Or il a par ailleurs été montré qu'une faible observance était aussi associée à une augmentation des coûts de santé (238) ; ces coûts sont notamment dus à des échecs thérapeutiques plus fréquents causés par une plus grande susceptibilité de développer des résistances aux traitements, entraînant un nombre de visites en clinique ou à l'hôpital plus important, ainsi que la nécessité, parfois, de devoir initier un traitement de deuxième ligne, bien plus cher que le traitement proposé au départ. Ainsi, avant de mettre en place la stratégie « *Test and Treat* » à large échelle, il est donc crucial de vérifier que l'observance des TARV au long cours est faisable et acceptable.

VII.3.2.3 L'étude de la cascade globale des soins VIH dans la stratégie « Test and Treat »

Alors que le suivi dans les soins VIH depuis le diagnostic du VIH doit être continu et régulier au cours du temps, les résultats présentés jusqu'ici sont focalisés sur le fait d'avoir complété, ou non, une étape de la cascade à un moment donné. Cependant, l'accomplissement d'une étape ne signifie pas que l'individu est régulièrement retenu dans les soins VIH et observant aux TARV au long cours ; une personne peut en effet sortir et revenir dans les soins VIH plusieurs fois au cours de la vie. Mais cette notion de sortie temporaire des soins VIH a très peu été investiguée à l'heure actuelle, et il semble donc important de conduire des analyses longitudinales afin, notamment, de mieux comprendre comment les patients gèrent la proposition d'une initiation précoce des TARV au long cours (239).

Dans le même sens, Hallett et Eaton suggèrent ainsi d'étudier une cascade un peu différente que celle présentée jusqu'ici (Figure 21) (240), dans l'objectif de maximiser les bénéfices des TARV ainsi que de mieux envisager les risques de décès parmi les patients qui sont les plus gravement malades (*side door*) en comparaison à ceux qui sont dépistés tôt dans l'avancement de l'infection à VIH et initient les TARV avant d'être symptomatique (*front door*).

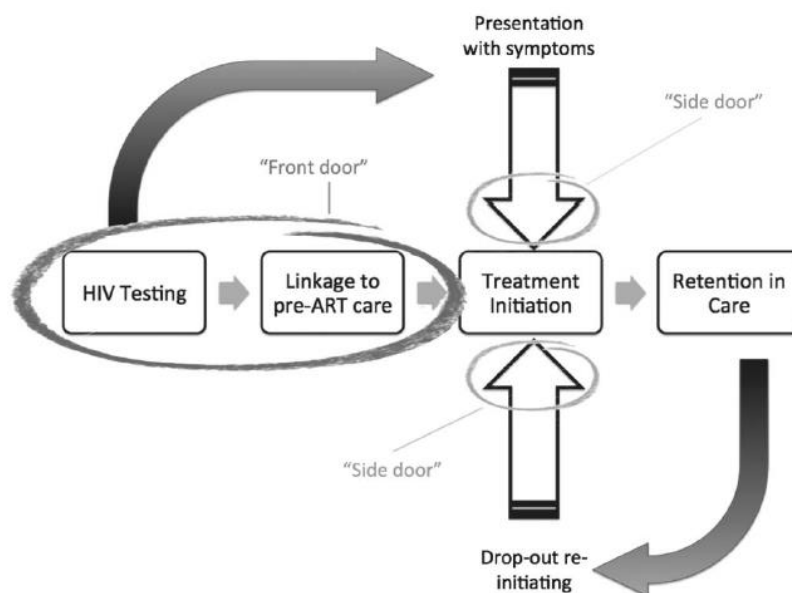


Figure 21. Cascade des soins VIH proposé par Hallett et Eaton, JAIDS 2013

Cette proposition me semble particulièrement intéressante si la stratégie « *Test and Treat* » est un jour implémentée à large échelle, l'objectif étant que toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique le plus tôt que possible et que toutes les personnes diagnostiquées séropositives initient immédiatement et sans condition les TARV.

VII.3.3 La stratégie « *Test and Treat* » : à quel prix ?

VII.3.3.1 Coûts individuels pour les personnes vivant avec le VIH

Alors que les recommandations vont dans le sens de traiter les personnes vivant avec le VIH de plus en plus tôt dans leur infection, plusieurs questions sont soulevées, et notamment celle de la balance bénéfices – risques/contraintes d'une initiation précoce. Il a ainsi été suggéré que dans certains cas, l'initiation précoce des TARV pourrait entraîner plus de risques que de bénéfices à l'échelle individuelle, notamment en cas d'échec thérapeutique (241). Ainsi, fin juillet 2014, la Société des cliniciens sud-africains travaillant sur le VIH alertait sur le fait que la décision d'initier les

TARV au-delà d'un taux de CD4 >350 cellules/mm³ doit être prise par une approche individuelle mesurant, pour chaque personne, les bénéfices (en terme de ralentissement de l'infection à VIH et de diminution du risque de transmission de l'infection) ainsi que les risques et contraintes (effets secondaires et nécessité d'être observant à long terme pour ne pas être en échec thérapeutique) qui pourraient être associés à l'initiation des TARV³⁴.

i. Effets secondaires à long terme

Les avancées de la recherche thérapeutique ont, jusqu'à présent, permis de ralentir la progression de l'infection à VIH tout en minimisant les risques d'effets secondaires à court terme, ce pourquoi, entre autre, les recommandations ont pu évoluer vers un critère d'éligibilité des TARV de plus en plus précoce.

Cependant, il a aussi été suggéré que certaines molécules utilisées dans les TARV pouvaient entraîner un sur-risque de maladies cardiovasculaires, et notamment d'infarctus du myocarde, même si cette association n'était pas toujours concordante à travers les différentes études (242). Il en est de même pour les maladies rénales (243, 244).

Les risques de développer une co-morbidité à long terme, et notamment après une initiation précoce des TARV, n'ont, à notre connaissance, pas ou très peu été étudiés à l'heure actuelle en Afrique sub-Saharienne. L'entrée dans la deuxième décennie des TARV dans cette région du monde est marquée par l'augmentation de personnes vieillissantes et sous TARV depuis plusieurs années. Les cohortes de personnes vivant avec le VIH pourront permettre d'étudier les conséquences de la prise des TARV, notamment suite à une initiation précoce, sur les risques cardiovasculaires et rénaux dans les pays du sud du Sahara.

ii. Déclaration du statut VIH

Nous savons que l'initiation des TARV est positivement associée au fait d'avoir déclaré son statut sérologique aux personnes proches (115, 116, 131, 176, 178, 197-201), notamment à celles vivant dans le même foyer. En effet, bien que la déclaration du statut VIH peut parfois entraîner une discrimination de la part de l'entourage, il a aussi été montré que dans de nombreux cas, l'entourage

³⁴ Document de la Société des cliniciens sud-africains travaillant sur le VIH : <http://www.sahivsoc.org/upload/documents/14%2007%2023%20Position%20ART%20initiation%20greater%20than%20350.pdf>

répond de manière plutôt positive (202-204) ; dans ce cas, il peut alors être plus facile pour la personne vivant avec le VIH de justifier les raisons des déplacements réguliers en clinique ainsi que celles de la prise d'un traitement.

Une initiation des TARV précoce signifierait donc, pour de nombreux individus, la nécessité de déclarer leur statut sérologique à leur entourage. Or les premiers résultats de l'essai ANRS 12136 Temprano conduit en Côte d'Ivoire montre que de nombreuses personnes ayant un taux de CD4 >500 cellules/mm³ n'ont pas déclaré leur statut à leur partenaire (245). Nous faisons donc l'hypothèse que le fait de ne pas se sentir malade et de ne pas ressentir la nécessité d'être traité peut freiner la déclaration du statut sérologique à l'entourage et donc l'initiation des TARV. Il semble donc nécessaire que les programmes proposant une initiation précoce des TARV soient encore plus vigilants quant à l'accompagnement des personnes après l'annonce de l'infection à VIH, notamment pour les aider à déclarer leur statut à l'entourage après en avoir mesuré les bénéfices et les risques que cela pourrait engendrer.

iii. Observance aux traitements au long cours

Accepter d'initier les TARV implique aussi l'engagement d'être observant aux traitements tout au long de la vie. Cependant, alors que nous savons que la prise régulière des TARV est cruciale pour diminuer les risques d'échec thérapeutique (233-235), l'observance est loin d'être optimale en Afrique sub-Saharienne (236).

Une initiation précoce des TARV va considérablement rallonger le temps de prise de ces TARV, et donc augmenter le risque de ne pas être observant à un moment donné au cours de la vie, notamment si les personnes ne se sentent pas assez malades pour devoir être sous traitement (246). Dans le même sens, une étude conduite en Ouganda a montré que l'observance aux TARV était significativement moins élevée chez les personnes avec des taux de CD4 ≥ 250 cellules/mm³ (versus <250 cellules/mm³) (247) ; ces derniers seraient donc plus à risque de développer des résistances au traitement en cours et seraient donc aussi plus susceptibles de devoir changer de traitements pour un autre pouvant être plus contraignant. Ainsi, la préparation des personnes vivant avec le VIH aux contraintes qu'impliquent l'initiation des TARV sur le long terme est donc une étape cruciale et nécessaire à prendre en compte dans les programmes proposant une initiation précoce des TARV.

VII.3.3.2 Coûts économiques pour la mise en place de la stratégie « *Test and Treat* » à large échelle

Lorsque les recommandations étaient d'initier les TARV à un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³, le déploiement de stratégies pour permettre un accès universel aux TARV à toutes les personnes qui en avaient besoin était jugé coût-efficace à long terme en Afrique (248).

Aujourd'hui, tandis que les recommandations vont dans le sens de tester de plus en plus de personnes et de traiter de plus en plus tôt au cours de l'infection à VIH, ceci demandera un investissement économique important à court terme. Pour que la stratégie « *Test and Treat* » fonctionne sur le terrain en Afrique sub-Saharienne, il sera en effet nécessaire de trouver les ressources financières nécessaires pour i/ le développement de stratégies supplémentaires dans l'objectif d'augmenter la couverture de dépistage du VIH, ii/ le déploiement de plus de ressources humaines dans l'objectif d'assurer une prise en charge optimale de toutes les personnes diagnostiquées séropositives au VIH au long cours ainsi que iii/ la mise à disposition toujours gratuite des TARV et sans rupture de stock, et ceci, même si le nombre de personnes éligibles aux TARV augmentera de manière significative.

Une étude conduite en Afrique du Sud suggère ainsi que les coûts associés aux ressources humaines nécessaires à la prise en charge de toutes les personnes éligibles aux TARV vont considérablement augmenter avec l'expansion des recommandations (139) : de plus de 141 millions de dollars américains avec une initiation des TARV à un taux de CD4 ≤ 500 cellules/mm³, et de plus de 400 millions de dollars américains avec une initiation des TARV quel que soit le taux de CD4, en référence à une éligibilité aux TARV à un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³.

Une analyse combinant 12 modèles mathématiques (dont six dans un contexte sud-africain) suggère cependant qu'une initiation précoce des TARV serait coût-efficace sur 20 ans dans les pays à ressources limitées (249). Dans le même sens, Granich et al montrent que l'expansion des recommandations pour initier les TARV en Afrique du Sud entraînera une augmentation des coûts à court terme, mais permettra de faire des économies considérables à long terme, en supposant que les TARV permettent d'améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH ainsi que de réduire le nombre de nouvelles infections et de décès sur une longue période (250) (Figure 22).

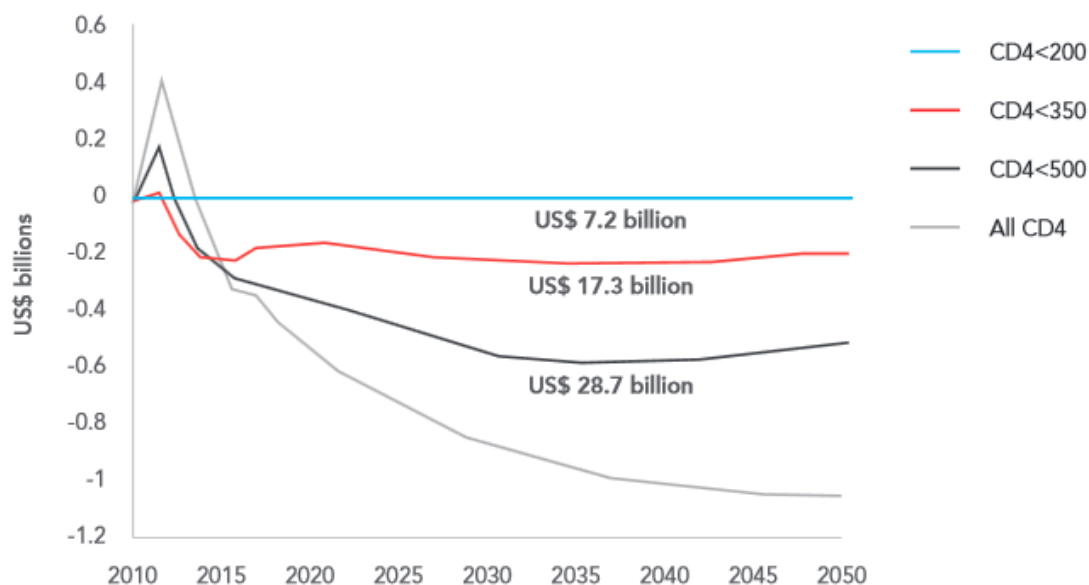


Figure 22. Coûts annuels en fonction du critère d'éligibilité, 2010-2050 – source : Granich et al, PLoS One, 2012.

Il est toutefois important de rester prudents quant à ces résultats, puisque tous ces modèles prédisant que la stratégie « *Test and Treat* » serait coût-efficace en Afrique sub-Saharienne ne prennent pas forcément en compte la réalité du terrain en termes de rétention dans les soins VIH et d'observance aux TARV. Or, pour que cette stratégie « *Test and Treat* » soit réellement efficace, il sera nécessaire que la couverture de dépistage VIH et la couverture antirétrovirale soient élevées sur une longue période de temps. Comme nous l'avons déjà décrit, les premières observations suggèrent que la faisabilité d'une telle stratégie sur le terrain pose encore des questions, notamment en ce qui concerne l'entrée dans les soins VIH ; il est donc légitime de se demander si cette stratégie de *Test and Treat* est vraiment coût-efficace à long terme, et quelles en sont les conditions sur le terrain.

Les essais randomisés et communautaires concernant cette stratégie « *Test and Treat* » actuellement en cours en Afrique sub-Saharienne permettront de se faire une idée plus précise du niveau de coût-efficacité de cette stratégie. L'efficacité de cette stratégie sur l'évolution de l'épidémie de VIH pourra quant à elle être estimée directement à l'échelle d'une population et en fonction de la faisabilité et de l'acceptabilité des différentes interventions mises en place sur le terrain. Les coûts associés à sa mise en place ainsi qu'au suivi des patients au long cours en fonction de leur évolution clinique seront aussi mesurés ; il sera notamment intéressant d'observer les variations des coûts associés à cette stratégie en fonction de l'évolution de l'incidence du VIH, de l'échec thérapeutique nécessitant une initiation des TARV de deuxième ligne, et de la mortalité attribuable au VIH/Sida.

VII.3.4 Conclusion sur la mise en place de la stratégie « *Test and Treat* » sur le terrain

La stratégie « *Test and Treat* » a tout d'abord été proposée comme un moyen de prévenir les nouvelles infections à VIH à l'échelle individuelle et ainsi de réduire l'incidence du VIH à l'échelle d'une population où la majorité des personnes vivant avec le VIH connaîtrait leur statut et serait sous TARV.

Les premières observations suggèrent cependant la présence d'écarts importants entre les hypothèses formulées dans les modèles mathématiques et la réalité de la mise en place de cette stratégie sur le terrain, notamment en ce qui concerne l'entrée dans les soins VIH. Il est ainsi suggéré que cette stratégie de « *Test and Treat* » demandera des efforts, à la fois au niveau économique mais aussi en terme de ressources humaines, pour la mise en place d'une combinaison d'interventions nécessaires aux différentes étapes de la cascade de soins VIH afin d'obtenir les résultats optimaux de cette stratégie (251).

Il est par ailleurs important de noter que cette stratégie « *Test and Treat* » est directement ciblée vers les personnes séropositives au VIH. Cependant, pour que cette stratégie soit efficace, la première condition est que toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique. Or nous savons que la couverture de dépistage est encore loin d'être optimale et que, dans tous les cas, les tests de dépistage ne donnent des résultats sûrs qu'au bout de trois mois après la contamination ; durant tout ce temps d'ignorance de l'infection à VIH, et notamment la période de primo-infection, il peut être difficile de prévenir les transmissions de VIH pour les personnes contaminées. Il est donc important de continuer à proposer des stratégies de prévention ciblées ayant montré leur efficacité et proposées aux personnes séronégatives, telles que l'utilisation du préservatif (252), la circoncision masculine médicale (5), et dans un futur que l'on peut espérer proche l'utilisation des microbicides (253) ou encore de traitement en prophylaxie pré-exposition (PrEP) (254). C'est la combinaison de ces différentes stratégies de prévention qui permettra peut-être un jour de voir réduire significativement l'incidence du VIH à l'échelle mondiale, et plus particulièrement en Afrique sub-Saharienne (255-257).

VIII. Conclusion et Perspectives

Ce travail de recherche, conduit dans une région rurale d'Afrique du Sud, a permis d'explorer et de mieux comprendre quelques barrières à l'initiation des TARV ainsi que d'appréhender l'évolution des taux d'initiation de ces traitements en fonction des changements de recommandations quant aux critères d'éligibilité. Nous avons aussi discuté les interventions qu'il était possible de mettre en place afin d'améliorer l'accès aux soins VIH et leur utilisation optimale, en espérant que certaines d'entre elles pourront effectivement être mises en place sur le terrain et à large échelle dans l'objectif d'améliorer la couverture thérapeutique dans la région, et plus généralement, en Afrique subsaharienne. L'accès universel aux traitements est d'autant plus important que la communauté scientifique internationale se tourne vers la mise en place progressive d'une stratégie « *Test and Treat* ».

De ces résultats et discussion découlent plusieurs perspectives de recherche.

Premièrement, nous avons soulevé de nombreuses questions et proposé quelques pistes de réflexions relatives à la mise en place de la stratégie « *Test and Treat* » sur le terrain, notamment en ce qui concerne la faisabilité et l'acceptabilité des interventions renforçant cette stratégie, ainsi que le niveau de coût-efficacité qu'il serait utile de connaître. Des essais sont actuellement en cours pour l'évaluation de la stratégie « *Test and Treat* » en Afrique subsaharienne et permettront d'apporter quelques réponses dans les années à venir. Je suis pour ma part impliquée dans la réflexion autour de l'entrée et la rétention dans les soins VIH et TARV au sein de l'essai ANRS 12249 TasP, conduit dans la région d'Afrique du Sud d'où proviennent les données utilisées pour les analyses réalisées dans le cadre de ma thèse. Le passage à une éligibilité des TARV avec un taux de CD4 ≤ 500 cellules/mm³ en janvier 2015 à l'échelle nationale en Afrique du Sud (tel qu'annoncé par le ministre de la Santé du pays en juillet 2014³⁵) permettra aussi d'étudier l'acceptabilité d'une proposition de traitement précoce à large échelle à travers le pays, donc dans d'autres contextes.

Deuxièmement, il a été décrit que la couverture thérapeutique était encore loin d'être optimale en Afrique subsaharienne, avec toutefois de fortes disparités régionales : en 2011, moins de 40 % des personnes éligibles aux TARV selon les recommandations OMS 2010 étaient effectivement sous traitement en Afrique de l'Ouest et centrale, contre plus de 53 % en Afrique de l'Est et australe (58). Il semble donc important de comprendre ces différences, et d'explorer plus en détails les barrières à l'initiation des TARV selon le contexte. Cependant, alors que, tout au long de cette thèse, de

³⁵ Annonce du Ministre de la Santé sud-africain concernant l'expansion du critère d'éligibilité pour initier les ART selon les recommandations OMS de 2013, à partir de janvier 2015 : www.iol.co.za/news/politics/hiv-drugs-treatment-to-start-earlier-motsoaledi-1.1724412#.U_Wv7GOS_Ej

nombreux articles ont été cités sur l'accès aux soins VIH du diagnostic de l'infection jusqu'à l'initiation des TARV en Afrique sub-Saharienne, la grande majorité de ces études étaient conduites en Afrique australe et de l'Est. Il est donc aussi urgent d'intensifier les efforts au niveau de la recherche pour mieux comprendre cette problématique d'accès aux soins VIH et au TARV dans les différentes parties d'Afrique sub-Saharienne et ainsi de proposer des solutions permettant d'atteindre au plus vite la nouvelle cible fixée à l'échelle internationale selon l'objectif 90-90-90 de l'ONUSIDA.

Références bibliographiques

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
3. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
4. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. Lancet. 2008;372(9639):669-84.
5. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD003362.
6. Hankins CA, Dybul MR. The promise of pre-exposure prophylaxis with antiretroviral drugs to prevent HIV transmission: a review. Curr Opin HIV AIDS. 2013;8(1):50-8.
7. Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD007189.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365(6):493-505.
9. Govender T, Coovadia H. Eliminating mother to child transmission of HIV-1 and keeping mothers alive: recent progress. J Infect. 2014;68 Suppl 1:S57-62.
10. Departement of Health of the Republic of South Africa. The 2012 National Antenatal Sentinel HIV and Herpes Simplex type-2 prevalence survey, South Africa. 2012 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.health-e.org.za/wp-content/uploads/2014/05/ASHIVHerp_Report2014_22May2014.pdf.
11. Abdool Karim Q, Kharsany AB, Leask K, Ntombela F, Humphries H, Frohlich JA, et al. Prevalence of HIV, HSV-2 and pregnancy among high school students in rural KwaZulu-Natal, South Africa: a bio-behavioural cross-sectional survey. Sex Transm Infect. 2014.
12. UNAIDS. HIV-related opportunistic disease. 1998 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/amds/opportu_en.pdf.
13. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987;317(4):185-91.
14. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet. 1994;343(8902):871-81.
15. Lundgren JD, Phillips AN, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, et al. Comparison of long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. AIDS in Europe Study Group. JAMA. 1994;271(14):1088-92.
16. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. BMJ. 2002;324(7340):757.
17. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med. 2001;135(1):17-26.
18. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853-60.

19. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362(9377):22-9.
20. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356(9239):1423-30.
21. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31 Suppl 3:S128-31.
22. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007;21(18):2483-91.
23. Fairall LR, Bachmann MO, Louwagie GM, van Vuuren C, Chikobvu P, Steyn D, et al. Effectiveness of antiretroviral treatment in a South African program: a cohort study. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):86-93.
24. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008;22(15):1897-908.
25. Herbst AJ, Cooke GS, Barnighausen T, KanyKany A, Tanser F, Newell ML. Adult mortality and antiretroviral treatment roll-out in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2009;87(10):754-62.
26. Gargano JW, Laserson K, Muttai H, Odhiambo F, Orimba V, Adamu-Zeh M, et al. The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003-2008. *AIDS*. 2012;26(12):1545-54.
27. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science*. 2013;339(6122):961-5.
28. Hermans SM, van Leth F, Manabe YC, Hoepelman AI, Lange JM, Kambugu A. Earlier initiation of antiretroviral therapy, increased tuberculosis case finding and reduced mortality in a setting of improved HIV care: a retrospective cohort study. *HIV Med*. 2012;13(6):337-44.
29. Kasamba I, Baisley K, Mayanja BN, Maher D, Grosskurth H. The impact of antiretroviral treatment on mortality trends of HIV-positive adults in rural Uganda: a longitudinal population-based study, 1999-2009. *Trop Med Int Health*. 2012;17(8):e66-73.
30. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med*. 2009;151(3):157-66.
31. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257-65.
32. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):281-90.
33. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O, et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001418.
34. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Ford N, Cooper CL, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):209-16.
35. Boulle A, Schomaker M, May MT, Hogg RS, Shepherd BE, Monge S, et al. Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001718.
36. Babiker AG, Emery S, Fatkenheuer G, Gordin FM, Grund B, Lundgren JD, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clin Trials*. 2013;10(1 Suppl):S5-S36.
37. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Barnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A, et al. HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001245.

38. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397-404.
39. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2092-8.
40. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science*. 2013;339(6122):966-71.
41. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009;373(9657):48-57.
42. Hontelez JA, Lurie MN, Barnighausen T, Bakker R, Baltussen R, Tanser F, et al. Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: a model comparison study. *PLoS Med*. 2013;10(10):e1001534.
43. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14:230.
44. Hayes R, Ayles H, Beyers N, Sabapathy K, Floyd S, Shanaube K, et al. HPTN 071 (PopART): rationale and design of a cluster-randomised trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment - a study protocol for a cluster randomised trial. *Trials*. 2014;15:57.
45. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. 2002 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUp_E.pdf.
46. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach [revision]. 2003 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf?ua=1.
47. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 (revision) [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf?ua=1>.
48. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 (revision) [Cited 01/10/2014]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf.
49. WHO. Rapid advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. 2009 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598934_eng.pdf.
50. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf.
51. James JS. Treatment in developing countries: new UNAIDS pilot program. *AIDS Treat News*. 1997(No 283):7.
52. Marseille E, Hofmann PB, Kahn JG. HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2002;359(9320):1851-6.
53. Creese A, Floyd K, Alban A, Guinness L. Cost-effectiveness of HIV/AIDS interventions in Africa: a systematic review of the evidence. *Lancet*. 2002;359(9318):1635-43.
54. WHO, UNAIDS. Treating 3 millions by 2005: Making it happen. The WHO strategy. 2003 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/entity/3by5/publications/documents/en/3by5StrategyMakingItHappen.pdf?ua=1>.
55. UNAIDS. Getting to Zero: 2011-2015 strategy Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2010 [Cited 01/10/2014]. Available from:

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/jc2034_unaids_strategy_en.pdf.

56. Gottlieb S. Companies reduce prices for HIV drugs in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2000;78(6):862.

57. Yamey G. Drug companies cut HIV drug prices in the developing world. *BMJ*. 2000;320(7246):1357.

58. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>.

59. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2010 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123_globalreport_en.pdf.

60. Coovadia H, Jewkes R, Barron P, Sanders D, McIntyre D. The health and health system of South Africa: historical roots of current public health challenges. *Lancet*. 2009;374(9692):817-34.

61. Fassin D. Anatomie politique d'une controverse ; la démocratie sud-africaine à l'épreuve du Sida. *Critique internationale* n°20. 2003.

62. Didier F. Quand les corps se souviennent. Expériences et politiques du sida en Afrique du Sud. La découverte, editor. Paris. 2006.

63. Sember R. The social construction of ARVs in South Africa. *Glob Public Health*. 2008;3 Suppl 2:58-75.

64. Chigwedere P, Seage GR, 3rd, Gruskin S, Lee TH, Essex M. Estimating the lost benefits of antiretroviral drug use in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(4):410-5.

65. Simelela NP, Venter WD. A brief history of South Africa's response to AIDS. *S Afr Med J*. 2014;104(3 Suppl 1):249-51.

66. Departement of Health of the Republic of South Africa. The South African antiretroviral treatment guidelines 2010. 2010 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.uj.ac.za/en/corporateservices/ioha/documentation/documents/art%20guideline.pdf>.

67. Departement of Health of the Republic of South Africa. The South African antiretroviral treatment guidelines 2013. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.sahivsoc.org/upload/documents/2013%20ART%20Guidelines-Short%20Combined%20FINAL%20draft%20guidelines%2014%20March%202013.pdf>.

68. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2012 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf.

69. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17383.

70. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056.

71. Horstmann E, Brown J, Islam F, Buck J, Agins BD. Retaining HIV-infected patients in care: Where are we? Where do we go from here? *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):752-61.

72. April MD, Walensky RP, Chang Y, Pitt J, Freedberg KA, Losina E, et al. HIV testing rates and outcomes in a South African community, 2001-2006: implications for expanded screening policies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):310-6.

73. Bassett IV, Regan S, Chetty S, Giddy J, Uhler LM, Holst H, et al. Who starts antiretroviral therapy in Durban, South Africa?... not everyone who should. *AIDS*. 2010;24 Suppl 1:S37-44.

74. Bassett IV, Regan S, Luthuli P, Mbonambi H, Bearnot B, Pendleton A, et al. Linkage to care following community-based mobile HIV testing compared with clinic-based testing in Umlazi Township, Durban, South Africa. *HIV Med*. 2014;15(6):367-72.

75. Bastard M, Nicolay N, Szumilin E, Balkan S, Poulet E, Pujades-Rodriguez M. Adults receiving HIV care before the start of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: patient outcomes and associated risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(5):455-63.
76. Ferguson L, Grant AD, Lewis J, Kielmann K, Watson-Jones D, Vusha S, et al. Linking women who test HIV-positive in pregnancy-related services to HIV care and treatment services in Kenya: a mixed methods prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e89764.
77. Gerdt SE, Wagenaar BH, Micek MA, Farquhar C, Kariaganis M, Amos J, et al. Linkage to HIV care and antiretroviral therapy by HIV testing service type in Central Mozambique: a retrospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(2):e37-44.
78. Govindasamy D, Kranzer K, van Schaik N, Noubary F, Wood R, Walensky RP, et al. Linkage to HIV, TB and non-communicable disease care from a mobile testing unit in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2013;8(11):e80017.
79. Honge BL, Jespersen S, Nordentoft PB, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, et al. Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003499.
80. Ingle SM, May M, Uebel K, Timmerman V, Kotze E, Bachmann M, et al. Outcomes in patients waiting for antiretroviral treatment in the Free State Province, South Africa: prospective linkage study. *AIDS*. 2010;24(17):2717-25.
81. Kranzer K, Zeinecker J, Ginsberg P, Orrell C, Kalawe NN, Lawn SD, et al. Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(11):e13801.
82. Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, et al. Lost opportunities to complete CD4+ lymphocyte testing among patients who tested positive for HIV in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2010;88(9):675-80.
83. Losina E, Bassett IV, Giddy J, Chetty S, Regan S, Walensky RP, et al. The "ART" of linkage: pre-treatment loss to care after HIV diagnosis at two PEPFAR sites in Durban, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(3):e9538.
84. Micek MA, Gimbel-Sherr K, Baptista AJ, Matediana E, Montoya P, Pfeiffer J, et al. Loss to follow-up of adults in public HIV care systems in central Mozambique: identifying obstacles to treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(3):397-405.
85. Nakigozi G, Makumbi F, Reynolds S, Galiwango R, Kagaayi J, Nalugoda F, et al. Non-enrollment for free community HIV care: findings from a population-based study in Rakai, Uganda. *AIDS Care*. 2011;23(6):764-70.
86. Scott V, Zweigenthal V, Jennings K. Between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy: assessing the effectiveness of care for people living with HIV in the public primary care service in Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2011;16(11):1384-91.
87. Voss De Lima Y, Evans D, Page-Shipp L, Barnard A, Sanne I, Menezes CN, et al. Linkage to care and treatment for TB and HIV among people newly diagnosed with TB or HIV-associated TB at a large, inner city South African hospital. *PLoS One*. 2013;8(1):e49140.
88. Kayigamba FR, Bakker MI, Fikse H, Mugisha V, Asiimwe A, Schim van der Loeff MF. Patient enrolment into HIV care and treatment within 90 days of HIV diagnosis in eight Rwandan health facilities: a review of facility-based registers. *PLoS One*. 2012;7(5):e36792.
89. Amuron B, Namara G, Birungi J, Nabiryo C, Levin J, Grosskurth H, et al. Mortality and loss-to-follow-up during the pre-treatment period in an antiretroviral therapy programme under normal health service conditions in Uganda. *BMC Public Health*. 2009;9:290.
90. Govindasamy D, van Schaik N, Kranzer K, Wood R, Mathews C, Bekker LG. Linkage to HIV care from a mobile testing unit in South Africa by different CD4 count strata. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):344-52.
91. McNairy ML, El-Sadr WM. The HIV care continuum: no partial credit given. *AIDS*. 2012;26(14):1735-8.
92. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T, et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2012;17(12):1509-20.

93. WHO. Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework. 2012 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf.
94. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B, et al. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Tropical Medicine and International Health*. 2013;18(4):451-60.
95. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van Rie A, Behets F, et al. Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary health care clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):e39-46.
96. Hassan AS, Fielding KL, Thuo NM, Nabwera HM, Sanders EJ, Berkley JA. Early loss to follow-up of recently diagnosed HIV-infected adults from routine pre-ART care in a rural district hospital in Kenya: a cohort study. *Trop Med Int Health*. 2012;17(1):82-93.
97. Kohler PK, Chung MH, McGrath CJ, Benki-Nugent SF, Thiga JW, John-Stewart GC. Implementation of free cotrimoxazole prophylaxis improves clinic retention among antiretroviral therapy-ineligible clients in Kenya. *AIDS*. 2011;25(13):1657-61.
98. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Cooke GS, Newell ML. Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(3):e79-86.
99. Namusobya J, Semitala FC, Amanyire G, Kabami J, Chamie G, Bogere J, et al. High retention in care among HIV-infected patients entering care with CD4 levels >350 cells/μL under routine program conditions in Uganda. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1343-50.
100. Pati R, Lahuerta M, Elul B, Okamura M, Alvim MF, Schackman B, et al. Factors associated with loss to clinic among HIV patients not yet known to be eligible for antiretroviral therapy (ART) in Mozambique. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18490.
101. Nwuba C, Livinus I, Okoye M, Nwokedi N, Giwa O, Omoloja A. Retention of pre-ART clients in care: impact of stage specific interventions. 7th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; 30 June - 3 July 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
102. Sialubanje C, Miyano S, Chipeta V, Ngalande E, Ntentabunga B, Ishikawa N, et al. Successfully enrolled in HIV care but not linked to timely treatment: poor retention and monitoring of pre-ART patients who are not yet eligible for antiretroviral therapy. 16th International Conference on AIDS & STIs in Africa; 4-8 December 2011; Addis Ababa, Ethiopia.
103. Boyles T, Wilkinson L. How should we care for patients who are not yet eligible for ART? *South Afr J HIV Med*. 2011;12(4):11-3.
104. UNAIDS, UNICEF, WHO. Global AIDS Response Progress Reporting 2014: Construction of Core Indicators for monitoring the 2011 UN Political Declaration on HIV and AIDS. 2014 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2014/GARPR_2014_guidelines_en.pdf.
105. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059-67.
106. Aliyu MH, Blevins M, Parrish DD, Megazzini KM, Gebi UI, Muhammad MY, et al. Risk factors for delayed initiation of combination antiretroviral therapy in rural north central Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):e41-9.
107. Johnson DC, Feldacker C, Tweya H, Phiri S, Hosseinipour MC. Factors associated with timely initiation of antiretroviral therapy in two HIV clinics in Lilongwe, Malawi. *Int J STD AIDS*. 2013;24(1):42-9.
108. Katz IT, Essien T, Marinda ET, Gray GE, Bangsberg DR, Martinson NA, et al. Antiretroviral therapy refusal among newly diagnosed HIV-infected adults. *AIDS*. 2011;25(17):2177-81.
109. Mujugira A, Celum C, Thomas KK, Farquhar C, Mugo N, Katabira E, et al. Delay of antiretroviral therapy initiation is common in East African HIV-infected individuals in serodiscordant partnerships. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(4):436-42.

110. Pepper DJ, Marais S, Wilkinson RJ, Bhaijee F, De Azevedo V, Meintjes G. Barriers to initiation of antiretrovirals during antituberculosis therapy in Africa. *PLoS One*. 2011;6(5):e19484.
111. Zachariah R, Tayler-Smith K, Manzi M, Massaquoi M, Mwagomba B, van Griensven J, et al. Retention and attrition during the preparation phase and after start of antiretroviral treatment in Thyolo, Malawi, and Kibera, Kenya: implications for programmes? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(8):421-30.
112. Guthrie BL, Choi RY, Liu AY, Mackelprang RD, Rositch AF, Bosire R, et al. Barriers to antiretroviral initiation in HIV-1-discordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):e87-93.
113. Feldacker C, Johnson D, Hosseinipour M, Phiri S, Tweya H. Who starts? Factors associated with starting antiretroviral therapy among eligible patients in two, public HIV clinics in Lilongwe, Malawi. *PLoS One*. 2012;7(11):e50871.
114. Geng EH, Bwana MB, Muyindike W, Glidden DV, Bangsberg DR, Neillands TB, et al. Failure to initiate antiretroviral therapy, loss to follow-up and mortality among HIV-infected patients during the pre-ART period in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):e64-71.
115. Fox MP, Mazimba A, Seidenberg P, Crooks D, Sikateyo B, Rosen S. Barriers to initiation of antiretroviral treatment in rural and urban areas of Zambia: a cross-sectional study of cost, stigma, and perceptions about ART. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:8.
116. Gari S, Martin-Hilber A, Malungo JR, Musheke M, Merten S. Sex differentials in the uptake of antiretroviral treatment in Zambia. *AIDS Care*. 2014;26(10):1258-62.
117. Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One*. 2012;7(5):e37125.
118. Muhamadi L, Tumwesigye NM, Kadobera D, Marrone G, Wabwire-Mangen F, Pariyo G, et al. Lack of pre-antiretroviral care and competition from traditional healers, crucial risk factors for very late initiation of antiretroviral therapy for HIV--a case-control study from eastern Uganda. *Pan Afr Med J*. 2011;8:40.
119. Sendagire I, Cobelens F, Kambugu A, Konde-Lule J, van der Loeff MS. Frequency and predictors for late start of antiretroviral therapy in primary care clinics, Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(3):e33-9.
120. Tanser F, Hosegood V, Barnighausen T, Herbst K, Nyirenda M, Muhwava W, et al. Cohort Profile: Africa Centre Demographic Information System (ACDIS) and population-based HIV survey. *Int J Epidemiol*. 2008;37(5):956-62.
121. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(14):2301-5.
122. Houlihan CF, Bland RM, Mutevedzi PC, Lessells RJ, Ndirangu J, Thulare H, et al. Cohort profile: Hlabisa HIV treatment and care programme. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):318-26.
123. Wallrauch C, Heller T, Lessells R, Kekana M, Barnighausen T, Newell ML. High uptake of HIV testing for tuberculosis patients in an integrated primary health care HIV/TB programme in rural KwaZulu-Natal. *S Afr Med J*. 2010;100(3):146-7.
124. Maheswaran H, Thulare H, Stanistreet D, Tanser F, Newell ML. Starting a home and mobile HIV testing service in a rural area of South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(3):e43-6.
125. Callaghan M, Ford N, Schneider H. A systematic review of task-shifting for HIV treatment and care in Africa. *Hum Resour Health*. 2010;8:8.
126. Long L, Brennan A, Fox MP, Ndibongo B, Jaffray I, Sanne I, et al. Treatment outcomes and cost-effectiveness of shifting management of stable ART patients to nurses in South Africa: an observational cohort. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001055.
127. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Iwuji CC, Newell ML. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):e17-24.
128. Vandormael A, Newell ML, Barnighausen T, Tanser F. Use of antiretroviral therapy in households and risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa, 2004-12: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(4):e209-e15.

129. Francis JL. Access to antiretroviral treatment in South Africa, 2004-2011. *S Afr Med J*. 2012;12(1):23-7.
130. Faal M, Naidoo N, Glencross DK, Venter WD, Osih R. Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):e54-9.
131. Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:37.
132. Larson BA, Schnippel K, Ndibongo B, Xulu T, Brennan A, Long L, et al. Rapid point-of-care CD4 testing at mobile HIV testing sites to increase linkage to care: an evaluation of a pilot program in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(2):e13-7.
133. Jani IV, Siteo NE, Alfai ER, Chongo PL, Quevedo JI, Rocha BM, et al. Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet*. 2011;378(9802):1572-9.
134. Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N, Seeley J. Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2013;16(1):18586.
135. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD009756.
136. MacPherson P, Laloo DG, Webb EL, Maheswaran H, Choko AT, Makombe SD, et al. Effect of optional home initiation of HIV care following HIV self-testing on antiretroviral therapy initiation among adults in Malawi: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(4):372-9.
137. Apondi R, Bunnell R, Awor A, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Solberg P, et al. Home-based antiretroviral care is associated with positive social outcomes in a prospective cohort in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(1):71-6.
138. Larson BA, Schnippel K, Brennan A, Long L, Xulu T, Maotoe T, et al. Same-Day CD4 Testing to Improve Uptake of HIV Care and Treatment in South Africa: Point-of-Care Is Not Enough. *AIDS Res Treat*. 2013;2013:941493.
139. Hontelez JA, Newell ML, Bland RM, Munnelly K, Lessells RJ, Barnighausen T. Human resources needs for universal access to antiretroviral therapy in South Africa: a time and motion study. *Hum Resour Health*. 2012;10(1):39.
140. Fox MP, Larson B, Rosen S. Defining retention and attrition in pre-antiretroviral HIV care: proposals based on experience in Africa. *Trop Med Int Health*. 2012;17(10):1235-44.
141. Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2014;19(6):680-9.
142. Parkes-Ratanshi R, Bufumbo L, Nyanzi-Wakholi B, Levin J, Grosskurth H, Laloo DG, et al. Barriers to starting ART and how they can be overcome: individual and operational factors associated with early and late start of treatment. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1347-56.
143. Hermann K, Van Damme W, Pariyo GW, Schouten E, Assefa Y, Cirera A, et al. Community health workers for ART in sub-Saharan Africa: learning from experience--capitalizing on new opportunities. *Hum Resour Health*. 2009;7:31.
144. McGrath N, Glynn JR, Saul J, Kranzer K, Jahn A, Mwaungulu F, et al. What happens to ART-eligible patients who do not start ART? Dropout between screening and ART initiation: a cohort study in Karonga, Malawi. *BMC Public Health*. 2010;10:601.
145. Bassett IV, Wang B, Chetty S, Mazibuko M, Bearnot B, Giddy J, et al. Loss to care and death before antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):135-9.
146. Nyirenda M, Chatterji S, Falkingham J, Mutevedzi P, Hosegood V, Evandrou M, et al. An investigation of factors associated with the health and well-being of HIV-infected or HIV-affected older people in rural South Africa. *BMC Public Health*. 2012;12:259.
147. Conley NJ, Pavlinac PB, Guthrie BL, Mackelprang RD, Muir AN, Choi RY, et al. Distance from home to study clinic and risk of follow-up interruption in a cohort of HIV-1-discordant couples in Nairobi, Kenya. *PLoS One*. 2012;7(8):e43138.

148. Posse M, Baltussen R. Barriers to access to antiretroviral treatment in Mozambique, as perceived by patients and health workers in urban and rural settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23(10):867-75.
149. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26(18):2361-73.
150. Wang B, Losina E, Stark R, Munro A, Walensky RP, Wilke M, et al. Loss to follow-up in a community clinic in South Africa--roles of gender, pregnancy and CD4 count. *S Afr Med J*. 2011;101(4):253-7.
151. Hoffman RM, Black V, Technau K, van der Merwe KJ, Currier J, Coovadia A, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(1):35-41.
152. Patel D, Cortina-Borja M, Thorne C, Newell ML. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1647-56.
153. Rochat TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA*. 2006;295(12):1376-8.
154. Rochat TJ, Tomlinson M, Newell ML, Stein A. Detection of antenatal depression in rural HIV-affected populations with short and ultrashort versions of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(5):401-10.
155. Dibaba Y, Fantahun M, Hindin MJ. The effects of pregnancy intention on the use of antenatal care services: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2013;10:50.
156. Wado YD, Afework MF, Hindin MJ. Unintended pregnancies and the use of maternal health services in Southwestern Ethiopia. *BMC Int Health Hum Rights*. 2013;13:36.
157. Crankshaw TL, Voce A, King RL, Giddy J, Sheon NM, Butler LM. Double disclosure bind: complexities of communicating an HIV diagnosis in the context of unintended pregnancy in Durban, South Africa. *AIDS Behav*. 2014;18 Suppl 1:S53-9.
158. Sendo EG, Cherie A, Erku TA. Disclosure experience to partner and its effect on intention to utilize prevention of mother to child transmission service among HIV positive pregnant women attending antenatal care in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2013;13:765.
159. Rochat TJ, Tomlinson M, Barnighausen T, Newell ML, Stein A. The prevalence and clinical presentation of antenatal depression in rural South Africa. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):362-73.
160. Starace F, Ammassari A, Trotta MP, Murri R, De Longis P, Izzo C, et al. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31 Suppl 3:S136-9.
161. Peltzer K, Ramlagan S, Khan MS, Gaede B. The social and clinical characteristics of patients on antiretroviral therapy who are 'lost to follow-up' in KwaZulu-Natal, South Africa: a prospective study. *SAHARA J*. 2011;8(4):179-86.
162. Hartzell JD, Janke IE, Weintrob AC. Impact of depression on HIV outcomes in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):246-55.
163. Hatcher AM, Turan JM, Leslie HH, Kanya LW, Kwena Z, Johnson MO, et al. Predictors of linkage to care following community-based HIV counseling and testing in rural Kenya. *AIDS Behav*. 2012;16(5):1295-307.
164. MacPherson P, MacPherson EE, Mwale D, Bertel Squire S, Makombe SD, Corbett EL, et al. Barriers and facilitators to linkage to ART in primary care: a qualitative study of patients and providers in Blantyre, Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):18020.
165. Tomori C, Kennedy CE, Brahmbhatt H, Wagman JA, Mbwambo JK, Likindikoki S, et al. Barriers and facilitators of retention in HIV care and treatment services in Iringa, Tanzania: the importance of socioeconomic and sociocultural factors. *AIDS Care*. 2014;26(7):907-13.
166. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM, Bimirew MA, Kassie DM. Barriers and facilitators of adherence to antiretroviral drug therapy and retention in care among adult HIV-positive patients: a qualitative study from Ethiopia. *PLoS One*. 2014;9(5):e97353.

167. Chimbindi N, Barnighausen T, Newell ML. Patient satisfaction with HIV and TB treatment in a public programme in rural KwaZulu-Natal: evidence from patient-exit interviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:32.
168. Michel J, Matlakala C, English R, Lessells R, Newell ML. Collective patient behaviours derailing ART roll-out in KwaZulu-Natal: perspectives of health care providers. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1):20.
169. Evangeli M, Newell ML, Richter L, McGrath N. The association between self-reported stigma and loss-to-follow up in treatment eligible HIV positive adults in rural Kwazulu-Natal, South Africa. *PLoS One.* 2014;9(2):e88235.
170. WHO. Retention in HIV programmes: defining the challenges and identifying solutions: meeting report, 13-15 September 2011. 2011 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503686_eng.pdf?ua=1.
171. Shepherd BE, Blevins M, Vaz LM, Moon TD, Kipp AM, Jose E, et al. Impact of definitions of loss to follow-up on estimates of retention, disease progression, and mortality: application to an HIV program in Mozambique. *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):819-28.
172. Mugavero MJ, Davila JA, Nevin CR, Giordano TP. From access to engagement: measuring retention in outpatient HIV clinical care. *AIDS Patient Care STDS.* 2010;24(10):607-13.
173. Mugavero MJ, Westfall AO, Zinski A, Davila J, Drainoni ML, Gardner LI, et al. Measuring retention in HIV care: the elusive gold standard. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(5):574-80.
174. Ssamula K, Reijer D, Buzaalirwa L, Iutung P. Use of multiple interventions to reduce patient attrition: a case study of AIDS Healthcare Foundation supported sites in 7 countries in Africa. 20th International AIDS Conference; 20-25 July 2014; Melbourne, Australia 2014.
175. Assefa Y, Pillay Y, Van Damme W. Commentary: Operational Guidance in the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S171-3.
176. Kunihiro NR, Nuwaha F, Mayanja R, Peterson S. Barriers to use of antiretroviral drugs in Rakai district of Uganda. *Afr Health Sci.* 2010;10(2):120-9.
177. Zachariah R, Ford N, Philips M, Lynch S, Massaquoi M, Janssens V, et al. Task shifting in HIV/AIDS: opportunities, challenges and proposed actions for sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(6):549-58.
178. Musheke M, Bond V, Merten S. Deterrents to HIV-patient initiation of antiretroviral therapy in urban Lusaka, Zambia: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS.* 2013;27(4):231-41.
179. McGuire M, Pinoges L, Kanapathipillai R, Munyenembe T, Huckabee M, Makombe S, et al. Treatment initiation, program attrition and patient treatment outcomes associated with scale-up and decentralization of HIV care in rural Malawi. *PLoS One.* 2012;7(10):e38044.
180. Massaquoi M, Zachariah R, Manzi M, Pasulani O, Misindi D, Mwagomba B, et al. Patient retention and attrition on antiretroviral treatment at district level in rural Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(6):594-600.
181. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 3:S464-8.
182. Assefa Y, Kiflie A, Tekle B, Mariam DH, Laga M, Van Damme W. Effectiveness and acceptability of delivery of antiretroviral treatment in health centres by health officers and nurses in Ethiopia. *J Health Serv Res Policy.* 2012;17(1):24-9.
183. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S175-85.
184. Hermans SM, Castelnuovo B, Katabira C, Mbidde P, Lange JM, Hoepelman AI, et al. Integration of HIV and TB services results in improved TB treatment outcomes and earlier prioritized ART initiation in a large urban HIV clinic in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(2):e29-35.
185. Kerschberger B, Hilderbrand K, Boule AM, Coetzee D, Goemaere E, De Azevedo V, et al. The effect of complete integration of HIV and TB services on time to initiation of antiretroviral therapy: a before-after study. *PLoS One.* 2012;7(10):e46988.

186. Tsague L, Tsiouris FO, Carter RJ, Mugisha V, Tene G, Nyankesha E, et al. Comparing two service delivery models for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV during transition from single-dose nevirapine to multi-drug antiretroviral regimens. *BMC Public Health*. 2010;10:753.
187. Stinson K, Jennings K, Myer L. Integration of antiretroviral therapy services into antenatal care increases treatment initiation during pregnancy: a cohort study. *PLoS One*. 2013;8(5):e63328.
188. van der Merwe K, Chersich MF, Technau K, Umurungi Y, Conradie F, Coovadia A. Integration of antiretroviral treatment within antenatal care in Gauteng Province, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(5):577-81.
189. Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M, et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS*. 2010;24(1):85-91.
190. Pfeiffer J, Montoya P, Baptista AJ, Karagianis M, Pugas Mde M, Micek M, et al. Integration of HIV/AIDS services into African primary health care: lessons learned for health system strengthening in Mozambique - a case study. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:3.
191. Mdege ND, Chindove S. Bringing antiretroviral therapy (ART) closer to the end-user through mobile clinics and home-based ART: systematic review shows more evidence on the effectiveness and cost effectiveness is needed. *Int J Health Plann Manage*. 2013.
192. Mdege ND, Chindove S, Ali S. The effectiveness and cost implications of task-shifting in the delivery of antiretroviral therapy to HIV-infected patients: a systematic review. *Health Policy Plan*. 2013;28(3):223-36.
193. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD007331.
194. Emdin CA, Millson P. A systematic review evaluating the impact of task shifting on access to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Afr Health Sci*. 2012;12(3):318-24.
195. WHO. Task Shifting. Global recommendations and guidelines. 2008 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf>.
196. Jani I, Siteo N, Quevedo J, Lehe J, Peter T. Cost comparison of point-of-care and laboratory CD4 testing in resource-limited settings. 6th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; 17-20 July 2011; Rome, Italy 2011.
197. Abaynew Y, Deribew A, Deribe K. Factors associated with late presentation to HIV/AIDS care in South Wollo Zone Ethiopia: a case-control study. *AIDS Res Ther*. 2011;8:8.
198. Medley A, Ackers M, Amolloh M, Owuor P, Muttai H, Audi B, et al. Early uptake of HIV clinical care after testing HIV-positive during home-based testing and counseling in western Kenya. *AIDS Behav*. 2013;17(1):224-34.
199. Curran K, Ngure K, Shell-Duncan B, Vusha S, Mugo NR, Heffron R, et al. 'If I am given antiretrovirals I will think I am nearing the grave': Kenyan HIV serodiscordant couples' attitudes regarding early initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(2):227-33.
200. da Silva M, Blevins M, Wester CW, Manjolo J, Jose E, Gonzalez LC, et al. Patient Loss to Follow-Up Before Antiretroviral Therapy Initiation in Rural Mozambique. *AIDS Behav*. 2014.
201. Togun T, Peterson I, Jaffar S, Oko F, Okomo U, Peterson K, et al. Pre-treatment mortality and loss-to-follow-up in HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients eligible for antiretroviral therapy in The Gambia, West Africa. *AIDS Res Ther*. 2011;8(1):24.
202. Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi DK, Viho I, et al. When do HIV-infected women disclose their HIV status to their male partner and why? A study in a PMTCT programme, Abidjan. *PLoS Med*. 2007;4(12):e342.
203. Atuyambe LM, Ssegujja E, Ssali S, Tumwine C, Nekesa N, Nannungi A, et al. HIV/AIDS status disclosure increases support, behavioural change and, HIV prevention in the long term: a case for an Urban Clinic, Kampala, Uganda. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:276.
204. Deribe K, Woldemichael K, Wondafrash M, Haile A, Amberbir A. Disclosure experience and associated factors among HIV positive men and women clinical service users in Southwest Ethiopia. *BMC Public Health*. 2008;8:81.

205. Morfaw F, Mbuagbaw L, Thabane L, Rodrigues C, Wunderlich AP, Nana P, et al. Male involvement in prevention programs of mother to child transmission of HIV: a systematic review to identify barriers and facilitators. *Syst Rev*. 2013;2:5.
206. Dillnessa E, Enquesselassie F. Couples voluntary counselling and testing among VCT clients in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2010;48(2):95-103.
207. Walcott MM, Hatcher AM, Kwenza Z, Turan JM. Facilitating HIV status disclosure for pregnant women and partners in rural Kenya: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2013;13:1115.
208. Plazy M, Orne-Gliemann J, Balestre E, Miric M, Darak S, Butsashvili M, et al. [Enhanced prenatal HIV couple oriented counselling session and couple communication about HIV (ANRS 12127 Prenahtest Trial)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2013;61(4):319-27.
209. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples - Recommendations for a public health approach. 2012 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972_eng.pdf.
210. Wouters E, Van Damme W, van Rensburg D, Masquillier C, Meulemans H. Impact of community-based support services on antiretroviral treatment programme delivery and outcomes in resource-limited countries: a synthetic review. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:194.
211. Perry HB, Zulliger R, Rogers MM. Community health workers in low-, middle-, and high-income countries: an overview of their history, recent evolution, and current effectiveness. *Annu Rev Public Health*. 2014;35:399-421.
212. Kakietek J, Geberselassie T, Manteuffel B, Ogungbemi K, Krivelyova A, Bausch S, et al. It takes a village: community-based organizations and the availability and utilization of HIV/AIDS-related services in Nigeria. *AIDS Care*. 2013;25 Suppl 1:S78-87.
213. Zulliger R, Moshabela M, Schneider H. "She is my teacher and if it was not for her I would be dead": exploration of rural South African community health workers' information, education and communication activities. *AIDS Care*. 2014;26(5):626-32.
214. Mukund Bahadur KC, Murray PJ. Cell phone short messaging service (SMS) for HIV/AIDS in South Africa: a literature review. *Stud Health Technol Inform*. 2010;160(Pt 1):530-4.
215. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WeTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9755):1838-45.
216. Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, Zivin JG, Goldstein MP, de Walque D, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*. 2011;25(6):825-34.
217. Maduka O, Tobin-West CI. Adherence counseling and reminder text messages improve uptake of antiretroviral therapy in a tertiary hospital in Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2013;16(3):302-8.
218. Ogunsanya P, Ogansanya A, Mpagi D, Colton T. The power of text messaging to reduce missed appointments among 12,000 clients at a comprehensive HIV clinic in Kampala, Uganda. 20th International AIDS Conference; 20-25 July 2014; Melbourne, Australia 2014.
219. van der Kop ML, Ojaka DI, Patel A, Thabane L, Kinagwi K, Ekstrom AM, et al. The effect of weekly short message service communication on patient retention in care in the first year after HIV diagnosis: study protocol for a randomised controlled trial (WeTel Retain). *BMJ Open*. 2013;3(6).
220. Stover J, Gopalappa C, Mahy M, Doherty MC, Easterbrook PJ, Weiler G, et al. The impact and cost of the 2013 WHO recommendations on eligibility for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S225-30.
221. Doherty M, Ford N, Vitoria M, Weiler G, Hirschall G. The 2013 WHO guidelines for antiretroviral therapy: evidence-based recommendations to face new epidemic realities. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(6):528-34.
222. UNAIDS. Ambitious treatment targets: writing the final chapter of the AIDS epidemic. 2014 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/JC2670_UNAIDS_Treatment_Targets_en.pdf.

223. Andrews JR, Wood R, Bekker LG, Middelkoop K, Walensky RP. Projecting the benefits of antiretroviral therapy for HIV prevention: the impact of population mobility and linkage to care. *J Infect Dis.* 2012;206(4):543-51.
224. Iwuji C, Orne-Gliemann J, Tanser F, Thiébaut R, Larmarange J, Okesola N, et al. Feasibility and acceptability of an antiretroviral treatment as prevention (TasP) intervention in rural South Africa: results from the ANRS 12249 TasP cluster-randomised trial. 20th International AIDS Conference; 20-25 July 2014; Melbourne, Australia.
225. Doherty T, Tabana H, Jackson D, Naik R, Zembe W, Lombard C, et al. Effect of home based HIV counselling and testing intervention in rural South Africa: cluster randomised trial. *BMJ.* 2013;346:f3481.
226. van Rooyen H, Barnabas RV, Baeten JM, Phakathi Z, Joseph P, Krows M, et al. High HIV testing uptake and linkage to care in a novel program of home-based HIV counseling and testing with facilitated referral in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(1):e1-8.
227. Fylkesnes K, Sandoy IF, Jurgensen M, Chipimo PJ, Mwangala S, Michelo C. Strong effects of home-based voluntary HIV counselling and testing on acceptance and equity: a cluster randomised trial in Zambia. *Soc Sci Med.* 2013;86:9-16.
228. Sabapathy K, Van den Bergh R, Fidler S, Hayes R, Ford N. Uptake of home-based voluntary HIV testing in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001351.
229. Dalal W, Feikin DR, Amolloh M, Ransom R, Burke H, Lugalia F, et al. Home-based HIV testing and counseling in rural and urban Kenyan communities. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(2):e47-54.
230. Naik R, Tabana H, Doherty T, Zembe W, Jackson D. Client characteristics and acceptability of a home-based HIV counselling and testing intervention in rural South Africa. *BMC Public Health.* 2012;12:824.
231. Mulogo EM, Batwala V, Nuwaha F, Aden AS, Baine OS. Cost effectiveness of facility and home based HIV voluntary counseling and testing strategies in rural Uganda. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):423-9.
232. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK, et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001496.
233. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
234. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(3):288-93.
235. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(3):261-8.
236. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;296(6):679-90.
237. Byakika-Tusiime J, Crane J, Oyugi JH, Ragland K, Kawuma A, Musoke P, et al. Longitudinal antiretroviral adherence in HIV+ Ugandan parents and their children initiating HAART in the MTCT-Plus family treatment model: role of depression in declining adherence over time. *AIDS Behav.* 2009;13 Suppl 1:82-91.
238. Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, Nguyen H, Hislop M, Cleary S, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med.* 2010;152(1):18-25.
239. De Cock KM. Plus ça change ... antiretroviral therapy, HIV prevention, and the HIV treatment cascade. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):1012-4.
240. Hallett TB, Eaton JW. A side door into care cascade for HIV-infected patients? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63 Suppl 2:S228-32.

241. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, et al. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther.* 2013;18(1):45-55.
242. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(3):e59551.
243. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Di Biagio A, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev.* 2012;14(1):37-53.
244. Ryom L, Mocroft A, Lundgren JD. Antiretroviral therapy, immune suppression and renal impairment in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(1):41-7.
245. Kouame G, Danel C, Moh R, Badje A, Jean K, N'Takpe J B, et al. WHO guidelines for antiretroviral therapy in serodiscordant couples in sub-Saharan Africa: how many fit? *AIDS.* 2014;28(10):1533-5.
246. Barnighausen T, Salomon JA, Sangrujee N. HIV treatment as prevention: issues in economic evaluation. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001263.
247. Adakun SA, Siedner MJ, Muzoora C, Haberer JE, Tsai AC, Hunt PW, et al. Higher baseline CD4 cell count predicts treatment interruptions and persistent viremia in patients initiating ARVs in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(3):317-21.
248. Ventelou B, Arrighi Y, Greener R, Lamontagne E, Carrieri P, Moatti JP. The macroeconomic consequences of renouncing to universal access to antiretroviral treatment for HIV in Africa: a micro-simulation model. *PLoS One.* 2012;7(4):e34101.
249. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A, et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health.* 2014;2(1):e23-34.
250. Granich R, Kahn JG, Bennett R, Holmes CB, Garg N, Serenata C, et al. Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011-2050. *PLoS One.* 2012;7(2):e30216.
251. McNairy ML, Cohen M, El-Sadr WM. Antiretroviral therapy for prevention is a combination strategy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(2):152-8.
252. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD003255.
253. Obiero J, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD007961.
254. Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, Huang J, et al. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(2):e87674.
255. Alsallaq RA, Baeten JM, Celum CL, Hughes JP, Abu-Raddad LJ, Barnabas RV, et al. Understanding the potential impact of a combination HIV prevention intervention in a hyper-endemic community. *PLoS One.* 2013;8(1):e54575.
256. Cremin I, Alsallaq R, Dybul M, Piot P, Garnett G, Hallett TB. The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modelling analysis. *AIDS.* 2013;27(3):447-58.
257. Kurth AE, Celum C, Baeten JM, Vermund SH, Wasserheit JN. Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8(1):62-72.

Annexes

Annexe 1. Article “Retention in care prior to antiretroviral treatment eligibility in sub-Saharan Africa: Systematic review of the literature” (*article soumis*)

Retention in care prior to antiretroviral treatment eligibility in sub-Saharan Africa: Systematic review of the literature

Mélanie Plazy^{1,2§}, Joanna Orne-Gliemann^{1,2}, François Dabis^{1,2}, Rosemary Dray-Spira^{3,4}

1 Centre de recherche Inserm U897 Epidémiologie et Biostatistique, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

2 Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université de Bordeaux, Bordeaux, France

3 INSERM, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Department of social epidemiology, Paris, France

4 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Department of social epidemiology, Paris, France

Introduction

In 2012, it was estimated that 22.1 million of adults were living with HIV in sub-Saharan Africa of whom 1.4 million were newly infected [1]. To prevent HIV transmission and help those who live with HIV to access care and treatment in due time, the consensus today is that individuals should be diagnosed as early as possible in the course of HIV infection, that is to say before eligibility criteria for antiretroviral therapy (ART) initiation are met. Once an individual is diagnosed HIV-positive, there are several steps up to ART initiation [2-4]: i/ from HIV diagnosis to linkage to HIV care, ii/ from linkage to HIV care to ART eligibility, iii/ from ART eligibility to ART initiation. Continuum in HIV care through these different steps is critical for individuals to receive adequate clinical and biological monitoring and to initiate ART immediately upon becoming eligible in order to minimize early morbidity and mortality. It has indeed been shown that people who engaged in HIV care prior to eligibility were more likely to initiate and remain on ART than those entering in care already eligible [5, 6], and that the risk of mortality was reduced if ART was initiated early enough in the course of HIV infection [7]. Finally, being more than six months in pre-ART care was significantly associated with reduced rates of mortality and loss-to-follow-up after starting ART [8].

In sub-Saharan Africa, many people are lost to follow-up between HIV diagnosis and ART initiation and these individuals are thus at risk of delayed ART initiation [9]. Although the 2013 World Health Organization (WHO) recommendations for initiating ART reduce the length of time before reaching ART eligibility [10], most of the African countries have still an ART eligibility criteria based on a CD4

<350 cells/ μ L threshold, and it will probably take time for these countries to expand their ART eligibility criteria and translate this recommendation into practice. In the evolving context where many interventions are developed, evaluated and implemented with the aim of increasing the uptake of HIV testing among people early in the course of HIV infection [11], retention in pre-ART care of individuals not-yet eligible for ART is a key issue that needs to be better understood.

Three literature reviews have been conducted on HIV care prior to ART initiation in the recent years [2-4], but they mostly focused on linkage to care and provided very little information on retention in HIV care before ART eligibility. We thus aimed at summarizing the scientific knowledge on retention in pre-ART care (definition, rates and barriers) specifically among adults who are not yet eligible for ART in sub-Saharan Africa.

Methods

Data source and search strategy

We conducted a systematic literature review on retention in HIV care in sub-Saharan Africa searching Medline/Pubmed, Scopus (which contains Embase references) and Web of Science until January 21st, 2014. This literature review was conducted using a research equation combining these following free text words: HIV, retention, and a list of all the African countries (except Maghreb) (Figure 1). In addition, we also screened the abstracts of major HIV conferences (CROI, IAS and ICASA) that took place between 2011 and 2013.

Eligibility criteria and study selection

We included all original research studies published in peer-reviewed journals between January 1, 2002 and January 21st, 2014 and which used quantitative indicators of retention for people not yet eligible to ART. We first excluded papers from title and abstract screening, if i/ the major subject was not HIV, ii/ papers did not focus on linkage or retention in HIV care, iii/ papers were not original studies or were modelling studies or methodological papers without original data, iv/ papers were focused on a specific population such as children, adolescents, men who have sex with men, sex workers and migrants, v/ studies took place outside sub-Saharan Africa, vi/ reports were based only on qualitative indicators, vii/ papers were focused on post-ART retention, viii/ papers focused only on linkage to HIV or ART initiation. We did not specify any language restriction. After reading full-text papers, we secondarily excluded papers that did not report explicitly on retention in pre-ART care for people not-yet eligible to ART or if the definition of retention was not specified. For conferences proceedings, we first selected the tracks and sessions where the topic corresponded to our literature

review. Selection was then carried out after systematic abstract screening. Authors of the papers and abstracts included were systematically contacted in case of missing information.

Parameters of interest

For each study included, we report definition and rate of retention in pre-ART care among people not-yet-eligible for ART and we present cumulative incidence rates of retention at different time points. These rates are displayed in a bubble graph taking into account population size for each study. We distinguish between retention documented between the first and the second CD4 measurement or after the second measurement, and describe how deaths and transfers were considered for estimating the retention rate. We also indicate the follow-up duration considered when measuring the retention rate. Finally, we present factors associated with retention in pre-ART care when they were reported in multivariable analysis. These factors did not necessarily focus only on patients not yet eligible for ART as most papers considered global retention in pre-ART care; when this was the case, we distinguished the size of the overall population in pre-ART care and the size of the not-yet-ART-eligible population. We did not report on associations when studies did not distinguish factors of retention in pre-ART care and post ART initiation.

Results

Paper selection

In total, 635 published references were identified through the search equation, of which 144 were duplicates and 472 others were excluded based on title and abstract review (Figure 2). Of the 18 remaining references, we left out eight papers after reading the full-text. We thus included ten published studies in this review [12-21]. In addition, we also identified two eligible studies from the abstract search [22, 23].

Studies characteristics

Table 1 summarizes the characteristics of the 12 studies selected. One of them involved three countries, the 11 others were performed in a single country. The majority of them took place in Southern and Eastern Africa: South Africa for four reports [13, 14, 18, 19], Kenya for three [12, 15, 17], Uganda for two [12, 20], and one each in Malawi [12], Mozambique [21], and Zambia [23]; only two studies were conducted in West Africa, namely Nigeria [22] and Guinea-Bissau [16]. All the studies were conducted between 2004 and 2012. Six of them were conducted in urban or peri-urban settings [13, 14, 16-18, 22], two in rural settings [15, 19] and four in both contexts [12, 20, 21, 23]. Populations included were all individuals aged more than 15 years old in four reports [12, 15, 21, 23],

more than 16 years old in two [16, 19] or more than 18 years old in four [13, 14, 18, 20, 22]; one study focused on pregnant women older than 18 years old [13] and we did not have the information for the last one [17]. ART eligibility criteria varied according to countries, and were based either on both CD4 cell count and WHO staging [12, 15-17, 21, 23] or only on CD4 cell count [13, 14, 18-20, 22].

Retention in pre-ART care

Table 2 and Figure 3 summarize the study findings.

Definition of retention in pre-ART care

Criteria used for the definition of retention in pre-ART care among individuals not-yet eligible for ART varied across the 12 studies and depended mostly on programmatic factors. The majority of studies reported retention in pre-ART care between the first and the second CD4 measurement [13-16, 18, 19], and only one study explicitly reported retention after the second CD4 measurement [15]. Other papers reported retention from enrolment of patients in the HIV program to the end of the studies regardless of the number of CD4 measurements [12, 20, 22, 23]. Almost all the studies did exclude death and/or transfers for studying retention in pre-ART care. One study used a tracking method ascertaining the vital status of a subsample of patients lost to follow-up for correcting the estimation of retention in pre-ART care [20].

Rates of retention in pre-ART care for patients not-yet eligible for ART

The lowest crude rate of retention in pre-ART care was observed in the study focused on pregnant women (23%) [13], followed by the study conducted in West Africa (27%) [16]. Three other studies reported rates of retention in pre-ART care lower than 50% [18, 19, 21]. The highest crude rates of retention in pre-ART care were observed in Kenya (82%) [15] and in Uganda (88%) [20].

Factors associated with retention in pre-ART care

Retention in pre-ART care was mostly associated with individual factors which varied according to the setting. Factors which were most consistently found associated with a higher retention in pre-ART care included age above 25/30 years old compared to the younger ones [12, 14, 16-19, 21, 23] and female gender [12, 14, 19]. One study also showed that non-pregnant women were more likely to be retained compared to men and pregnant women [21]. Also, in Uganda, high income was significantly associated with better retention in pre-ART care [20]. Religion and nationality were investigated but not reported to be associated with retention in pre-ART care.

Distance to clinic was studied in two settings and showed conflicting results: in Kenya, people who lived ≤ 5 kilometers (versus >5 kilometers) away from the clinic were more likely to be retained in pre-ART care [15] while in Zambia, people who lived ≤ 20 kilometers (versus >20 kilometers) from the clinic were more likely to be lost-to-follow-up [23]. Biological and clinical factors were also associated with a higher retention in pre-ART care, including low CD4 cell count [12, 19], high body mass index

[12, 17], heavier weight [20, 21], and anemia [16]. Additionally, retention in pre-ART care was higher in patient co-infected with tuberculosis [12, 14].

Lastly, two studies showed that the introduction of free cotrimoxazole increased retention in pre-ART care in Kenya [17] and Nigeria [22]. In Nigeria, in addition to the provision of free cotrimoxazole, the intervention package was also composed of synchronized pharmacy and laboratory appointments, task-shifting to nurse and data-clerks, same-day CD4 monitoring and receipt of results and integrated clinics [22].

Discussion and Conclusion

Although many HIV-infected adults are deemed to be lost to follow-up before reaching ART eligibility, little research has been published on retention in pre-ART among individuals who were not eligible for ART; indeed, we found only 12 studies to include in this review over a 12-year period. Definitions of retention in pre-ART care varied across settings and healthcare systems, thus making the comparison between studies challenging. Nevertheless, reported rates of retention in pre-ART care were consistently low; this was especially the case among pregnant women [13] and in West Africa (Guinea-Bissau) [16]. Only three studies reported a retention rate >75% [15, 17, 20].

Clouse et al [13] observed that retention in pre-ART care was much higher during pregnancy compared to the post-delivery period, and especially in women not-yet eligible for ART, concluding that “among HIV-positive pregnant women, the challenge is to ensure that HIV care extends beyond the period of pregnancy and continues for the lifetime of the mothers” [13]. High loss-to-follow-up rates within prevention of mother-to-child-transmission of HIV (PMTCT) programs have been consistently reported, regardless of the WHO recommendation (Option A or B) as shown in a meta-analysis [24] and also under the more recent Option B+ as found in Malawi [25].

As noted by several authors [13, 14, 18, 21], misclassification of care transfers, incorrectly considered as failures to continue care, may have led to underestimating the rates of retention in HIV care. This may be particularly the case in the study conducted in Guinea-Bissau, where many people worked outside the city of Bissau during the crop season [16]. Indeed, patients not retained in the study clinic may have continued HIV care elsewhere without informing their doctor or nurse. Only one study tried to account for this concern, using a tracking method to establish the updated status of a random sample of patients not retained in the initial study clinic setting [20]. Once the vital status of people who were firstly considered as lost-to-follow-up was verified, the authors estimated a corrected rate of retention in pre-ART care of 90%, much higher than the uncorrected estimate of 70%.

This literature review confirms that retention in pre-ART care for people not-yet eligible for ART is lower in younger individuals [12, 14, 16-19, 21, 23] and in men [12, 14, 19], as it has been already reported in previous literature reviews exploring retention in HIV care overall [3, 26]. Some papers included in our review also suggest that some biological and clinical factors are associated with retention in pre-ART care. Indeed, it has been shown that patients who are co-infected with tuberculosis [12, 14], those who have anemia [16] or those with low CD4 count [12, 19] are more likely to be retained in pre-ART care than patients without these characteristics. These results suggest that it is important for programs to focus attention during pre-ART care on younger individuals, men in general, and also on individuals with less advanced HIV disease who may feel healthier. While tuberculosis co-infection [27] and anemia [28] are HIV-related diseases, the association between these complications and retention in pre-ART care is only supported by limited evidence so far and needs to be further explored.

This literature review highlights several gaps in knowledge on retention in pre-ART care among individuals not yet eligible for ART. First, 10 of the 12 studies identified were conducted in Eastern and Southern Africa; reports from West Africa where healthcare systems have been described as less efficient, are lacking. Second, three of these studies reported that, among patients with a second CD4 measurement, about 70% of individuals were still not ART-eligible at that time [14, 19, 21]. However, only one paper focused on retention in pre-ART care beyond the second CD4 measurement [15] and three others reported retention regardless of the number of CD4 measurements [12, 20, 22]. As the consensus is that individuals should be diagnosed as early as possible in the course of HIV infection before becoming eligible for ART [11], and bearing in mind that the CD4 threshold for ART initiation has been recently enlarged [10], the period between HIV diagnosis and ART initiation is a critical one for optimizing the care plan. Longer-term retention in pre-ART care, i.e. up to ART eligibility should thus be further documented. Thirdly, further methods such as tracking by peer educators and use of mobile technologies would contribute to better retention and its correct estimate, accounting for people who are retained in care in the overall health system, but outside a given study clinic. Lastly, the 12 studies included showed that retention in pre-ART care was associated with some socio-demographic and clinical individual factors. However, the role of programmatic and logistic factors (such as time/distance to clinic, waiting time in clinic, costs for transportation or looking after the children) was very rarely studied, as well as perceptions on HIV care at individual and community levels. Indeed, as discussed by Boyles et al [8], reasons for low retention in pre-ART care may include the lack of availability of comprehensive HIV

care services and the perception that ART is only necessary in individuals who become sick, suggesting that these factors should be further explored as potential barriers to pre-ART care.

The results of our review highlight the urgent need to continue designing and evaluating interventions aimed at improving retention in HIV care, especially for people not-yet eligible for ART. To date, several interventions have targeted the improvement of ART adherence, e.g. reminder services (such as mobile phones, text messaging and diary cards) [29, 30] and treatment supporters [30]. These interventions should now be adapted for improving retention in pre-ART care too. Some interventions such as CD4 point-of-care [31] and involvement of community health care workers and peers counsellors [32] have already been shown to improve retention in pre-ART care but are insufficiently used. A combination of different interventions [32, 33], adapted to the setting will most often be necessary in helping the majority of people to remain in care up to ART initiation.

A limitation of this review is that although we aimed to conduct an exhaustive literature review, we cannot exclude that we missed some that did not correspond to our search equation. However, we have searched three different and large databases and enlarged our search to HIV conferences abstracts.

In conclusion, this literature reviews shows that, as more and more subjects are offered HIV testing earlier in the course of HIV infection and as ART eligibility criteria are enlarged over time, rates of retention in pre-ART care remain insufficient. Large-scale community randomized trials are currently evaluating the effectiveness of universal test and treat interventions, where ART initiation is initiated immediately after HIV testing, regardless of immunological or clinical criteria [34, 35]. Such an approach would *a priori* solve the issue of pre-ART care and a recent report has shown good feasibility and acceptability in rural South Africa [36]. However, even if test and treat strategies are shown to be effective in reducing HIV incidence at population levels, the timeframe until their large-scale implementation is unclear. Thus in the medium-term, pre-ART care does remain a challenge for health care systems and societies and deserves further consideration in sub-Saharan Africa. Longitudinal follow-up of newly HIV-diagnosed individuals tested under various circumstances would contribute to better characterize and understand attrition for those not-yet ART eligible in order to better guide local HIV care programs. Finally, innovative support interventions, home or clinic-based, will need to be evaluated on their capacity to retain this population in comprehensive HIV care services up to ART initiation and thus prepare them better to life-long ART and case management.

Declaration of interests

The authors have no competing interest to declare.

Acknowledgements

The authors would like to thank Evelyne Mouillet and Coralie Thore from ISPED, Bordeaux University for their help in the electronic database researches.

Funding: Mélanie Plazy is supported by a PhD fellowship of the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS).

Authors' contributions

Conceived and designed the review: MP, JOG. Analyzed the data: MP. Wrote the paper: MP, RDS, JOG, FD.

References

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf. [Access date: 07/07/2014]
2. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17383.
3. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T, et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2012;17(12):1509-20.
4. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056.
5. Feldacker C, Johnson D, Hosseinipour M, Phiri S, Tweya H. Who starts? Factors associated with starting antiretroviral therapy among eligible patients in two, public HIV clinics in Lilongwe, Malawi. *PloS One*. 2012;7(11):e50871.
6. Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2014;19(6):680-9.
7. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008;22(15):1897-908.
8. Boyles T, Wilkinson L. How should we care for patients who are not yet eligible for ART? *South Afr J HIV Med*. 2011;12(4):11-3.

9. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>. [Access date: 07/07/2014]
10. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf. [Access date: 07/07/2014]
11. WHO. Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework. 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf. [Access date: 07/07/2014]
12. Bastard M, Nicolay N, Szumilin E, Balkan S, Poulet E, Pujades-Rodriguez M. Adults receiving HIV care before the start of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: patient outcomes and associated risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(5):455-63.
13. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B, et al. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18(4):451-60.
14. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van Rie A, Behets F, et al. Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary health care clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):e39-46.
15. Hassan AS, Fielding KL, Thuo NM, Nabwera HM, Sanders EJ, Berkley JA. Early loss to follow-up of recently diagnosed HIV-infected adults from routine pre-ART care in a rural district hospital in Kenya: a cohort study. *Trop Med Int Health*. 2012;17(1):82-93.
16. Honge BL, Jespersen S, Nordentoft PB, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, et al. Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003499.
17. Kohler PK, Chung MH, McGrath CJ, Benki-Nugent SF, Thiga JW, John-Stewart GC. Implementation of free cotrimoxazole prophylaxis improves clinic retention among antiretroviral therapy-ineligible clients in Kenya. *AIDS*. 2011;25(13):1657-61.
18. Kranzer K, Zeinecker J, Ginsberg P, Orrell C, Kalawe NN, Lawn SD, et al. Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PloS One*. 2010;5(11):e13801.
19. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Cooke GS, Newell ML. Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(3):e79-86.

20. Namusobya J, Semitala FC, Amanyire G, Kabami J, Chamie G, Bogere J, et al. High retention in care among HIV-infected patients entering care with CD4 levels >350 cells/ μ L under routine program conditions in Uganda. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1343-50.
21. Pati R, Lahuerta M, Elul B, Okamura M, Alvim MF, Schackman B, et al. Factors associated with loss to clinic among HIV patients not yet known to be eligible for antiretroviral therapy (ART) in Mozambique. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18490.
22. Nwuba C, Livinus I, Okoye M, Nwokedi N, Giwa O, Omoloja A. Retention of pre-ART clients in care: impact of stage specific interventions. 7th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; 30 June - 3 July 2013; Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.
23. Sialubanje C, Miyano S, Chipeta V, Ngalande E, Ntentabunga B, Ishikawa N, et al. Successfully enrolled in HIV care but not linked to timely treatment: poor retention and monitoring of pre-ART patients who are not yet eligible for antiretroviral therapy. 16th International Conference on AIDS & STIs in Africa; 4-8 December 2011; Addis Ababa, Ethiopia, 2011.
24. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26(18):2361-73.
25. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F, et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ('Option B+') in Malawi. *AIDS*. 2014;28(4):589-98.
26. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059-67.
27. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013. Available from:
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf. [Access date: 07/07/2014]
28. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1454-63.
29. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD009756.
30. Barnighausen T, Chaoyachati K, Chimbindi N, Peoples A, Haberer J, Newell ML. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(12):942-51.

31. Wynberg E, Cooke G, Shroufi A, Reid SD, Ford N. Impact of point-of-care CD4 testing on linkage to HIV care: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(1):18809.
32. Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N, Seeley J. Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1):18586.
33. Larson BA, Schnippel K, Brennan A, Long L, Xulu T, Maotoe T, et al. Same-Day CD4 Testing to Improve Uptake of HIV Care and Treatment in South Africa: Point-of-Care Is Not Enough. *AIDS Res Treat.* 2013;2013:941493.
34. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials.* 2013;14:230.
35. Hayes R, Ayles H, Beyers N, Sabapathy K, Floyd S, Shanaube K, et al. HPTN 071 (PopART): rationale and design of a cluster-randomised trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment - a study protocol for a cluster randomised trial. *Trials.* 2014;15:57.
36. Iwuji C, Orne-Gliemann J, Tanser F, Thiébaut R, Larmarange J, Okesola N, et al. Feasibility and acceptability of an antiretroviral treatment as prevention (TasP) intervention in rural South Africa: results from the ANRS 12249 TasP cluster-randomised trial. 20th International AIDS Conference, Melbourne; 20-25 July 2014. Abstract WEAC0105LB.

Table 1. Characteristics of the 12 sub-Saharan Africa studies included in the review of retention in pre-ART care among patients not-yet eligible for antiretroviral therapy (ART)

Country (Reference)	Year of the study	Urban / Rural	ART eligibility criteria	Population	Overall population size in pre-ART care	Population size of not-yet ART-eligible
PAPERS						
Kenya, Malawi, Uganda [12]	2004-2011	Rural and urban	Until January 2007: CD4 <200 or WHO stage IV Since January 2007: CD4 <200 or WHO stage III/IV Since March 2010: CD4 <350 or WHO stage III/IV	≥15 years old	N = 55,789	N = 10,314
South Africa [13]	2010-2011	Urban	CD4 ≤350	Pregnant women ≥18 years old	N = 271	N = 112
South Africa [14]	2010-2011	Urban	CD4 ≤350	Non pregnant adult ≥18 years old	N = 842	N = 155
Kenya [15]	2008-2010	Rural	CD4 <200 OR WHO stage III/IV OR no CD4 count and WHO staging at baseline	≥15 years old and with HIV diagnosis <3 months before registration in care	N = 530	N = 530
Guinea-Bissau [16]	2005-2012	Urban	Undefined	≥16 years old	N = 484	N = 484
Kenya [17]	2005-2007	Urban	CD4 <250 or WHO stage III/IV	Not clear	N = 1,024	N = 1,024
South Africa [18]	2004-2009	Peri-urban	CD4 <200	≥18 years old	N = 419	N = 419
South Africa [19]	2007-2008	Rural	CD4 <200	≥16 years old	N = 4,223	N = 4,223
Mozambique [21]	2005-2009	Rural and urban	WHO stage IV OR WHO stage III and CD4 <350 OR CD4 <200	≥15 years old	N = 17,598	N = 12,992
Uganda [20]	2008-2011	Semirural and urban	CD4 <350	≥18 years old	N = 6,473	N = 6,473

Table 1 (continued)

Country <i>(Reference)</i>	Year of the study	Urban / Rural	ART eligibility criteria	Population	Overall population size in pre-ART care	Population size of not-yet ART-eligible
CONFERENCES ABSTRACTS						
Nigeria [22]	2009-2012	Urban	CD4 <350	≥18 years old	N = 414	N = 191
Zambia [23]	2009-2010	Rural and urban	CD4 <250 OR WHO stage III/IV	≥15 years old	N = 145	N = 145

Table 2. Retention in pre-ART care among patients who are not-yet eligible for antiretroviral therapy (ART). Twelve studies in sub-Saharan Africa.

Country (reference)	Period when retention was studied	Definition of retention	Retention time point	Rate of retention	Consideration of deaths and transfers for calculating the rate	Factors associated with retention in pre-ART care	Factors not associated with LTFU in pre-ART care
PAPERS							
Kenya, Malawi, Uganda [12]	From enrolment in the HIV program to end of the study regardless of the number of CD4 measurements	Having missed an appointment for more than 6 months	Median: 18.4 months (IQR*=8.5-32.2)	68.4%	Deaths excluded Transfers excluded when reported	Being old, female gender, BMI >18.5, low CD4 cell count, being diagnosed with TB, entry in VCT or PMTCT vs in or outpatient services or medical referral, not eligible for ART at enrollment	
South Africa [13]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Receiving a repeat CD4 count after delivery	12 months	23.2%	Transfers excluded when reported No deaths reported		
South Africa [14]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Receiving a second CD4 test within one year after the first CD4 staging	12 months	57.4%	Transfers excluded when reported Deaths not excluded	≥30 years old, female gender, receiving a TB treatment	Nationality, being employed, CD4 cell count
Kenya [15]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Not being more than 60 days late for the scheduled appointment	Undefined	81.9%	Deaths excluded Transfers excluded when reported	Living ≤5km from the main road, Not being single	Gender, age, entry point in care, religion, education level, season, population density, WHO staging, BMI
	After the 2 nd CD4 measurement	Not being more than 60 days late for the scheduled appointment after the second visit	Undefined	63.2%	Deaths excluded Transfers excluded when reported	Low education level, living ≤5km from the main road, wet season	Gender, age, marital status, entry point, religion, population density, WHO staging, BMI, CD4, Hb

Table 2 (continued)

Country (reference)	Period when retention was studied	Definition of retention	Retention time point	Rate of retention	Consideration of deaths and transfers for calculating the rate	Factors associated with retention in pre-ART care	Factors not associated with LTFU in pre-ART care
PAPIERS							
Guinea-Bissau [16]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Being less than one month late for the scheduled appointment	Median: 147 days (IQR*=7-653)	27.2%	Deaths excluded Transfers excluded when reported	>30 years old, having anemia, attending school, being infected by HIV-1 (vs HIV-2)	Sex, BMI, marital status, religion
Kenya [17]	Undefined	Returning to clinic less than 30 days after the next scheduled pharmacy or clinic appointment	12 months	75.5%	Transferred excluded when reported Deaths not systematically taken into account	Being older, high BMI, enrolled after free cotrimoxazole provision	Sex, TB status, baseline CD4 count
South Africa [18]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Having a repeat CD4 count before 2009	Undefined	46.3%	Undefined	≥30 years old	Sex, year of HIV test
South Africa [19]	Between the 1 st and the 2 nd CD4 measurements	Repeating CD4 count within 13 months of the initial test	13 months	44.9%	No exclusion of deaths and transfers	Female gender, >25 years old, ≤350 CD4 cells/μL, not out- migrant, not full-time employed, not living in a household size >10	
Mozambique [21]	Undefined	Having less 12 months elapsed since the last documented clinic visit	12 months	37.6%	Transfers and deaths excluded	Non-pregnant female, >25 years old, having at least finished primary school, weight >56kg, no WHO stage I	Marital status, number of children, socio-economic status, CD4 count,

Table 2 (continued)

Country (reference)	Period when retention was studied	Definition of retention	Retention time point	Rate of retention	Consideration of deaths and transfers for calculating the rate	Factors associated with retention in pre-ART care	Factors not associated with LTFU in pre-ART care
PAPIERS							
Uganda [20]	From enrolment in the HIV program to end of the study regardless of the number of CD4 measurements	Having seen an HIV provider in the 6 months before the interview	30 months	88.2%	Using of a weighing method for correcting the rate, taking into account all outcomes (transfers, deaths) after tracking	High income, employment, high weight, urban setting	Age, sex, CD4 level, education level, marital status, calendar date at enrollment
CONFERENCE ABSTRACTS							
Nigeria [22]	From enrolment in the HIV program to end of the study regardless of the number of CD4 measurements	No clinic appointment missed for three consecutive times	Undefined	52.8%	No exclusion	Intervention package: provision of free cotrimoxazole prophylaxis, harmonized pharmacy and laboratory appointments, task-shifting to nurses and data-clerks, same-day CD4 monitoring and receipt of results, integrated clinic services	
Zambia [23]	From enrolment in the HIV program to end of the study regardless of the number of CD4 measurements	No fail to return for an appointment on two and more occasion	12 months	51%	No detail provided	≥30 years old, >20 km from the hospital	Gender, marital status, education level, monthly outcome, partner's HIV status, WHO clinical stage, CD4 cell count

**IQR: Interquartile Range*

BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, PMTCT: prevention of mother-to-child transmission of HIV, TB: tuberculosis, VCT: voluntary counseling and testing
LTFU: Loss to Follow Up.

Medline/Pubmed

((hiv AND retention AND ("Sub-Saharan Africa" OR "Burundi" OR "Djibouti" OR "Eritrea" OR "Ethiopia" OR "Kenya" OR "Rwanda" OR "Somalia" OR "Sudan" OR "Tanzania" OR "Uganda" OR "Cameroon" OR "Central African Republic" OR "Chad" OR "Congo" OR "Democratic Republic of the Congo" OR "Equatorial Guinea" OR "Gabon" OR "Angola" OR "Botswana" OR "Lesotho" OR "Malawi" OR "Mozambique" OR "Namibia" OR "South Africa" OR "Swaziland" OR "Zambia" OR "Zimbabwe" OR "Benin" OR "Burkina Faso" OR "Cape Verde" OR "Cote d'Ivoire" OR "Gambia" OR "Ghana" OR "Guinea" OR "Guinea Bissau" OR "Liberia" OR "Mali" OR "Mauritania" OR "Niger" OR "Nigeria" OR "Senegal" OR "Sierra Leone" OR "Togo")) AND ("2002"[PDAT] : "2014"[PDAT]))

Scopus

TITLE-ABS-KEY(HIV) AND **TITLE-ABS-KEY**(retention) AND **TITLE-ABS-KEY**({"sub-Saharan Africa" OR {"Burundi" OR {"Djibouti" OR {"Eritrea" OR {"Ethiopia" OR {"Kenya" OR {"Rwanda" OR {"Somalia" OR {"Sudan" OR {"Tanzania" OR {"Uganda" OR {"Cameroon" OR {"Central African Republic" OR {"Chad" OR {"Congo" OR {"Democratic Republic of Congo" OR {"Equatorial Guinea" OR {"Gabon" OR {"Angola" OR {"Botswana" OR {"Lesotho" OR {"Malawi" OR {"Mozambique" OR {"Namibia" OR {"South Africa" OR {"Swaziland" OR {"Zambia" OR {"Zimbabwe" OR {"Benin" OR {"Burkina Faso" OR {"Cape Verde" OR {"Cote d'Ivoire" OR {"Gambia" OR {"Ghana" OR {"Guinea" OR {"Guinea-bissau" OR {"Liberia" OR {"Mali" OR {"Mauritania" OR {"Niger" OR {"Nigeria" OR {"Senegal" OR {"Sierra Leone" OR {"Togo"}}}) AND PUBYEAR > 2002

Web of Sciences

TOPIC: (hiv AND retention AND ("sub-Saharan Africa" OR "Burundi" OR "Djibouti" OR "Eritrea" OR "Ethiopia" OR "Kenya" OR "Rwanda" OR "Somalia" OR "Sudan" OR "Tanzania" OR "Uganda" OR "Cameroon" OR "Central African Republic" OR "Chad" OR "Congo" OR "Democratic Republic of the Congo" OR "Equatorial Guinea" OR "Gabon" OR "Angola" OR "Botswana" OR "Lesotho" OR "Malawi" OR "Mozambique" OR "Namibia" OR "South Africa" OR "Swaziland" OR "Zambia" OR "Zimbabwe" OR "Benin" OR "Burkina Faso" OR "Cape Verde" OR "Cote d'Ivoire" OR "Gambia" OR "Ghana" OR "Guinea" OR "Guinea-bissau" OR "Liberia" OR "Mali" OR "Mauritania" OR "Niger" OR "Nigeria" OR "Senegal" OR "Sierra Leone" OR "Togo")) AND **YEAR PUBLISHED:** (2002-2014)

Figure 1. Search strategy for the systematic literature review on retention in HIV care in sub-Saharan Africa. January 2014.

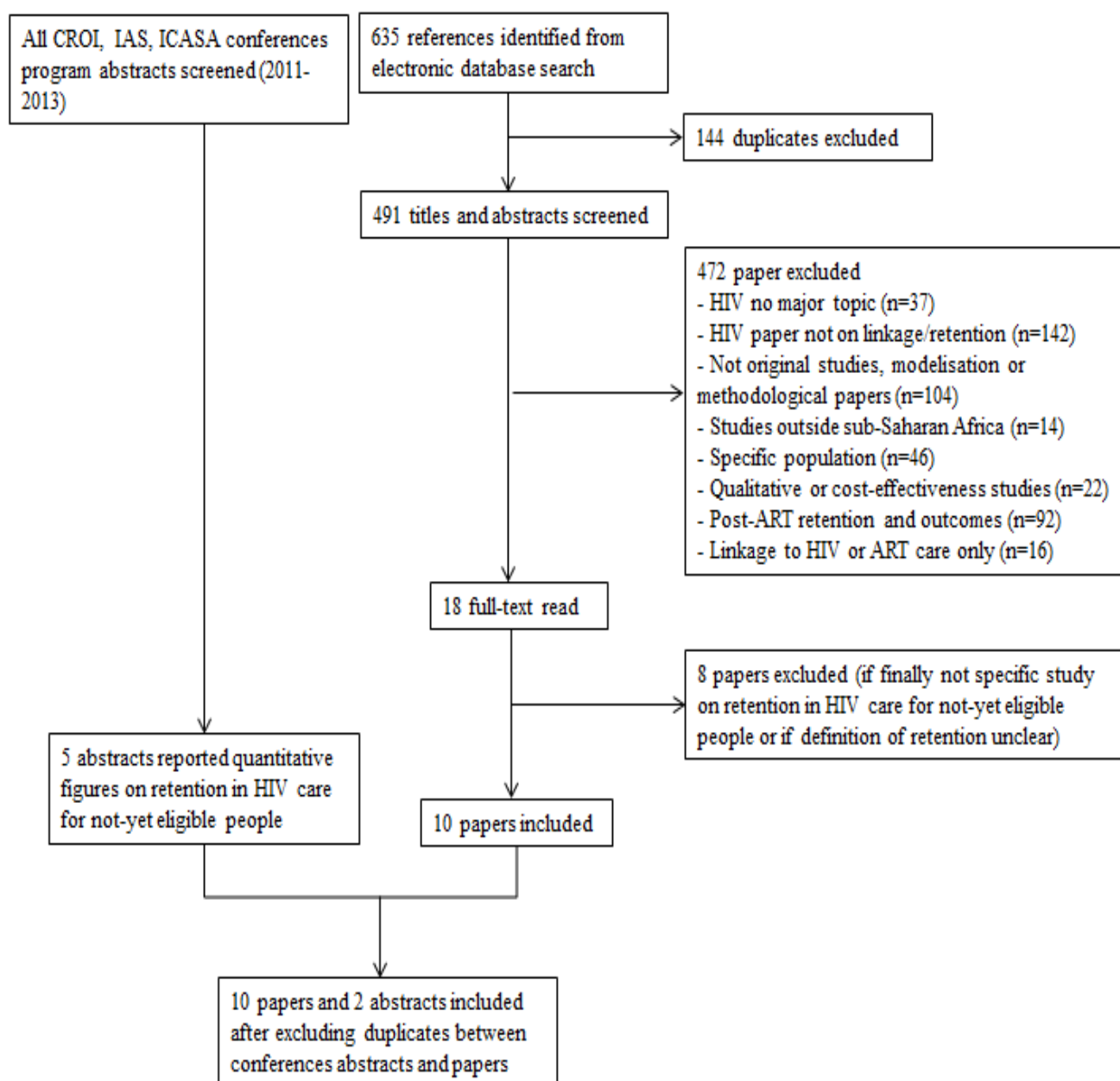


Figure 2. Flow chart of literature search on retention in HIV care among individuals not yet eligible for antiretroviral therapy (ART) in sub-Saharan Africa. January 2014.

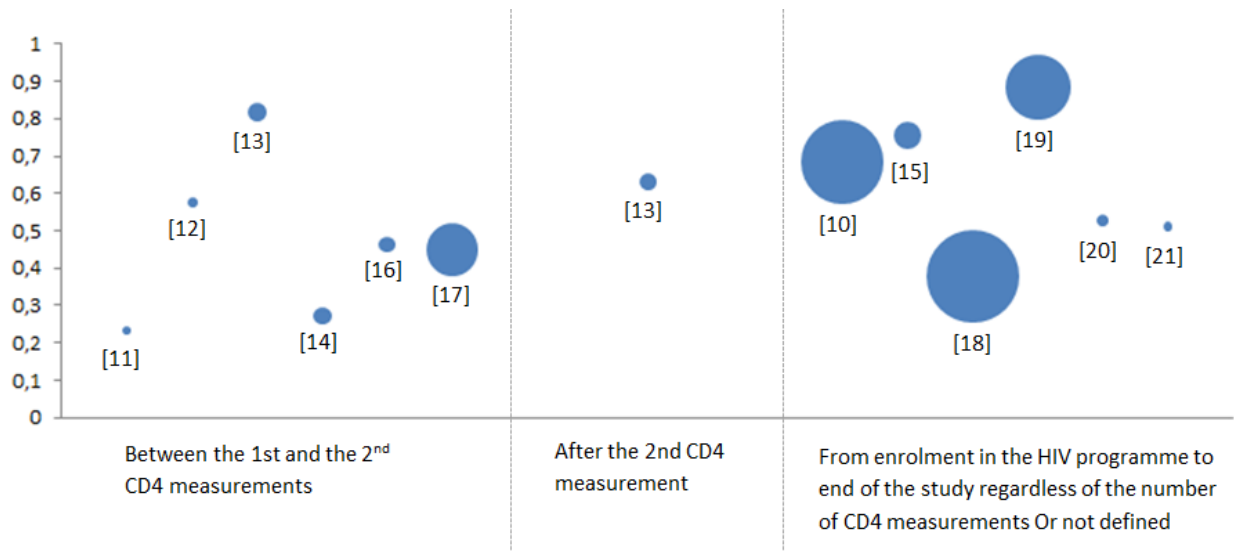


Figure 3. Rates of retention in pre-ART care among patients who are not yet eligible for antiretroviral therapy (ART). Twelve studies in sub-Saharan Africa. Bubble size proportional to population size.

Annexe 2. Article “Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa” (*article publié*)

Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa

Mélanie Plazy^{1,2}, Rosemary Dray-Spira^{3,4}, Joanna Orne-Gliemann^{1,2}, François Dabis^{1,2} and Marie-Louise Newell^{5,6}

1 Centre de recherche Inserm U897 Epidémiologie et Biostatistique, Université Bordeaux, Bordeaux, France

2 Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux, Bordeaux, France

3 Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health-Center for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

4 Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Villejuif, France

5 Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal, Somkhele, South Africa

6 Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

Abstract

OBJECTIVE To quantify time from entry in HIV care until Antiretroviral therapy (ART) initiation and identify factors associated with ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa.

METHODS Adults ≥ 16 years entering the decentralised Hlabisa ART programme between 2007 and 2011 were followed until June 2013. Median survival times to ART initiation from date of programme entry and from date of ART eligibility were estimated with Kaplan–Meier methods. Associated factors were evaluated in Cox regressions, censoring for deaths.

RESULTS Of 37 749 adults (71.6% female), 17 638 (46.7%) initiated ART. Nearly half (46.9%) met the CD4 criteria for treatment eligibility at programme entry. Among the 20 039 individuals not yet ART-eligible at entry, only 62.5% were retained in care with at least one further CD4 measurement, of whom 6688 subsequently became ART-eligible. Overall, 65.5% of the 24 398 ART-eligible individuals initiated ART over the study period. ART initiation was more likely in women ($P < 0.001$), in individuals ≥ 25 years old ($P < 0.001$) and in patients with low CD4 count ($P < 0.001$). Patients who became eligible during follow up were significantly more likely to initiate ART than those eligible at programme entry (72.6% *vs.* 62.9%, Adjusted Hazard Ratio = 1.46; 95% Confidence Interval [1.41–1.51]), adjusting for sex, age, year and CD4 count at eligibility.

CONCLUSIONS In this rural programme, continuation of care remains challenging, especially in men and younger adults. ART initiation is more likely in those engaged prior eligibility than in those entering HIV care only late in their HIV disease.

keywords HIV, continuity of patient care, antiretroviral agents/therapeutic use, rural health services, adults, South Africa

Introduction

In South Africa (SA), an estimated 6.1 million people were living with HIV in 2012 and 240 000 HIV-infected people died of HIV the same year (UNAIDS 2013). Antiretroviral therapy (ART) has been recommended for HIV-infected patients in moderate and advanced stages of infection to reduce the risk of disease progression and the development of opportunistic infections and mortality, with measurable impact on programme effectiveness (Moh *et al.* 2007; Herbst *et al.* 2009; Iwuji *et al.* 2011; Gargano *et al.* 2012; Hermans *et al.* 2012; Kasamba *et al.* 2012; Bor *et al.* 2013). It has also been strongly

suggested that ART may be more effective if initiated earlier and in any case before advanced HIV disease (Walensky *et al.* 2009).

SA recommendations regarding treatment eligibility have evolved over time, as evidence of earlier benefits became available, and since mid-2011, ART initiation is recommended at a CD4 count of <350 cells/ μL , when most people are still asymptomatic. ART has been freely available in public health settings in SA since 2004, and ART coverage has improved rapidly since then (Johnson 2012; UNAIDS 2013). However, in 2012, nationally, there were still about 20% of HIV-infected adults eligible for treatment according to

current guidelines but who had not initiated ART (UNAIDS 2013). Further, many patients who initiate ART often do so late in the course of their HIV disease when already severely immunocompromised, that is, well below the recommended CD4 threshold (UNAIDS 2012), which substantially increases the risk of death (Fairall *et al.* 2008; Lawn *et al.* 2008; Lessells *et al.* 2014). Although this is gradually improving with expanded treatment eligibility criteria (Lessells *et al.* 2014), it remains unsatisfactory from public health and individual standpoints.

For patients to initiate ART as soon as they are eligible (Rosen & Fox 2011), it is important to provide a continuum of care, which starts as soon as a person is diagnosed HIV-positive (Horstmann *et al.* 2010; Kranzer *et al.* 2010). Regular attendance to pre-ART care by HIV-infected individuals is not always consistent with recommendations and may vary with time since diagnosis (Horstmann *et al.* 2010; Rosen & Fox 2011) but few studies have described loss-to-follow up in HIV programmes covering the entire period between HIV diagnosis and ART initiation (Mugglin *et al.* 2012).

Knowing more about retention in pre-ART care could help in developing interventions for individuals at greatest risk of non-engagement with HIV care and/or late ART initiation (Horstmann *et al.* 2010; Govindasamy *et al.* 2012). Longitudinal studies collecting data over longer periods of follow-up and considering the full pre-ART cascade since HIV diagnosis to ART initiation have been suggested, especially to assess sporadic users of care (Horstmann *et al.* 2010; Rosen & Fox 2011; Mugglin *et al.* 2012).

We aimed to describe the journey HIV-infected individuals embark on, from entry into an HIV treatment and care programme, and to study factors associated with ART initiation in a large decentralised HIV treatment and care programme in rural KwaZulu-Natal, SA.

Methods

Study setting

The decentralised Hlabisa HIV Treatment and Care Programme was initiated in mid-2004 in southern uMkhanyakude district in northern KwaZulu-Natal (Houlihan *et al.* 2011). This programme takes place in a poor, predominantly rural area where adult HIV prevalence is very high (about 29% in 2011, and with peaks at more than 45% in women between 25 and 49 year old and almost 30% in men of the same age; Zaidi *et al.* 2013). The population served is estimated at about 228 000

people. The Hlabisa programme is a partnership between the local Department of Health and the Africa Centre for Health and Population Studies [with funding from the Presidential Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) until 2013]. This programme is devolved to the 17 primary health care clinics in the subdistrict that are largely nurse- and counsellor-led. People can access HIV care for rapid HIV testing and counselling any time and receive ART for free if they are eligible. Blood samples are immediately taken from people who test HIV-positive on rapid test at the clinic and are sent to the local laboratory at Hlabisa district hospital for CD4 testing, with results available at the clinic-level within 1 week.

Treatment eligibility is largely assessed on the basis of CD4 count. SA guidelines for ART eligibility have changed over the past years: CD4 ≤ 200 cells/ μ l for all or advanced disease until April 2010; expansion to CD4 ≤ 350 cells/ μ l for people with tuberculosis (TB) and pregnant women from April 2010 (South African National Department of Health 2010); and further expansion to all adults with CD4 ≤ 350 cells/ μ l and those with drug-resistant TB from August 2011 as per the 2010 WHO guidelines (WHO 2010). Before initiating ART, eligible patients attend three education sessions within a 2-week period during which they are also further assessed clinically. Individuals not yet eligible for ART are encouraged to return to the clinic for subsequent monitoring, after 1 year if CD4 > 500 cells/ μ l and after 6 months if CD4 ≤ 500 cells/ μ l.

Clinical and laboratory data are routinely collected at each new CD4 measure since the first CD4 count, for both ART-eligible and not-yet ART-eligible individuals, from the 17 primary health care clinics included within this programme. They are then entered in a dedicated database, developed and maintained at the Africa Centre.

Study population

For this analysis, all adults ≥ 16 years who entered the programme between January 1st, 2007 (when the programme was fully implemented in all 17 primary health care clinics) and December 31st, 2011 were included and followed until June 1st, 2013. Entry in the programme (or first clinic contact) was assessed as the date of the first CD4 measure following HIV diagnosis. Individuals were excluded if they were transferred in from outside the Hlabisa programme, if information on sex or age was missing, or if ART initiation and mortality dates preceded the date of the first CD4 measure registered within the programme.

Statistical analysis

We first described the patient journey from entry within the Hlabisa HIV programme to ART initiation. Rates of ART initiation were described among all included patients, by sex, age, year of first CD4 and first CD4 count. Median survival times to ART initiation were estimated with Kaplan–Meier methods censoring for deaths and reported transfers. Determinants of ART initiation were first studied from entry in the Hlabisa programme among all individuals and regardless of eligibility criteria. A second analysis was conducted to evaluate the association between various individual characteristics and ART initiation from the date of becoming ART-eligible (as per CD4 measurement). We distinguished individuals who were eligible for ART at entry into the programme from those who became eligible during follow-up; in this second analysis, the variable ‘timing of eligibility’ relates to the individual being eligible ‘at entry’ or ‘later during follow-up, after subsequent CD4 measures’. As data on pregnancy and TB diagnosis were not recorded before ART initiation, people were deemed to be ART eligible if ≤ 200 CD4/ μ l until April 2010 and ≤ 350 CD4/ μ l from April 2010 assuming that all women were pregnant and all men and women were TB co-infected. We then conducted three sensitivity analyses making various assumptions on the eligibility criteria. All these analyses were conducted using survival Cox models censoring for deaths and reported transfers. Information on mortality was collected through clinic data and through a linkage with the National Population Register performed in October 2011. Analyses were carried out using STATA version 11.2 (StataCorp, College Station, TX).

Ethics statement

Ethical approval of this retrospective analysis of anonymised data from the Hlabisa HIV Treatment and Care Programme was obtained from the University of KwaZulu-Natal and granted by the Research Office of the KwaZulu-Natal Department of Health.

Results

Selection of the population

Overall, 38 916 adults entered the programme between January 1st, 2007 and December 31st, 2011 (more than 6700 individuals annually). Of these, 1167 adults were excluded because the name of the programme entry clinic was unknown ($n = 36$); their sex was unknown ($n = 204$); the date of ART initiation was before the date

of the first CD4 measurement ($n = 659$, as these people had probably been transferred in from another ART programme already on ART); errors in dates (date of CD4 measurement later than date of death, $n = 35$); or because the date of death was missing while current follow-up status was deceased ($n = 233$).

Description of patients at inclusion

Overall, 37 749 adults were included in this analysis of whom 71.6% were women. At entry in the programme (Table 1), women were younger than men (median age: 29.6 years old; Interquartile Range (IQR) = 24.3–37.5 *vs.* 35.9 years; IQR = 29.8–44.1, $P < 0.001$), and had a higher median CD4 count (297 cells/ μ l; IQR = 158–471 *vs.* 186 cells/ μ l; IQR = 75–343, $P < 0.001$). Overall, 61.5% of men were eligible at entry, whereas 41.1% of women ($P < 0.001$) were.

ART initiation and patient journey from entry to ART initiation

Of all individuals who ever entered the programme during the study period, 17 638 (46.7%) had been initiated on ART by June 1st 2013 (median survival time from entry to ART initiation was 4.07 years, IQR = 3.96–4.17). Among these, 1649 (9.3%) individuals were initiated not on the basis of their CD4 count but likely on their clinical stage or because they were pregnant (188 after the first CD4 measure and 1461 after a subsequent CD4 measure).

The patient journey assuming that all women were pregnant and all men and women were TB co-infected is described in the Figure 1. Based on CD4 count, 17 710 (46.9%) of the 37 749 adults were deemed eligible for ART at entry. Among the 20 039 included individuals who were not yet eligible for ART at entry based on CD4 count, 62.5% had at least one further CD4 measure (median time between the first and the second CD4 measure: 274 days, IQR = 168–542), of whom 6688 (53.4%) became ART-eligible. In total, 15 989 (65.5%) of the 24 398 individuals eligible for ART had initiated ART by June 1st 2013, with a median survival time from eligibility to ART initiation of 115 days, IQR = 108–120.

This patient journey varied a little according to eligibility criteria definition: ART eligibility at entry varied between 40.8% and 46.9%. In patients not-yet eligible for ART at entry, between 62.0% and 62.5% had at least another CD4 test. Finally, between 21 768 and 24 398 of individuals were deemed eligible over the study period, and between 65.5% and 68.8% initiated ART by

Table 1 Characteristics of participants at first CD4 measure, stratified by sex ($N = 37\,749$; Hlabisa programme, 2007–2011; South Africa)

Variables	Total ($N = 37\,749$)		Women ($N = 27\,024$)		Men ($N = 10\,725$)		<i>P</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Age (year)							
16–24	8664	23.0	7757	28.7	907	8.5	<0.001
25–34	14 836	39.3	10 788	39.9	4048	37.7	
35–44	8461	22.4	5133	19.0	3328	31.0	
≥45	5788	15.3	3346	12.4	2442	22.8	
CD4 count (cells/ μ l)							
≤100	7451	19.7	4113	15.2	3338	31.1	<0.001
101–200	7044	18.7	4716	17.4	2328	21.7	
201–350	9502	25.2	7046	26.1	2456	22.9	
351–500	6672	17.7	5244	19.4	1428	13.3	
>500	7080	18.7	5905	21.9	1175	11.0	
Eligibility at entry							
Yes	17 710	46.9	11 113	41.1	6597	61.5	<0.001
No	20 039	53.1	15 911	58.9	4128	38.5	
Year							
2007	7277	19.3	5552	20.5	1725	16.1	<0.001
2008	8662	23.0	6340	23.5	2322	21.6	
2009	7526	19.9	5181	19.2	2345	21.9	
2010	6726	17.8	4626	17.1	2100	19.6	
2011	7558	20.0	5325	19.7	2233	20.8	

June 1st 2013, depending on ART eligibility criteria considered.

Mortality before ART initiation

In total, 5.4% of the 37 749 individuals died before initiating ART (507 before eligibility and 1543 after eligibility). Rates of mortality before ART initiation according to various characteristics are presented in Table 2 (for all individuals) and Table 3 (focused on individuals eligible for ART). In both analyses, men were more likely to die before ART initiation compared with women. Also, mortality before ART initiation increased with age and was inversely associated with CD4 count and year of entry/eligibility. Among individuals eligible for ART, those who were eligible at entry were more likely to die before ART initiation than individuals who became eligible during follow-up ($P < 0.001$ for all these associations).

Factors associated with ART initiation from entry in the programme

Table 2 shows ART initiation rates among all participants included, according to characteristics at entry in the programme. Crude rates of ART initiation were

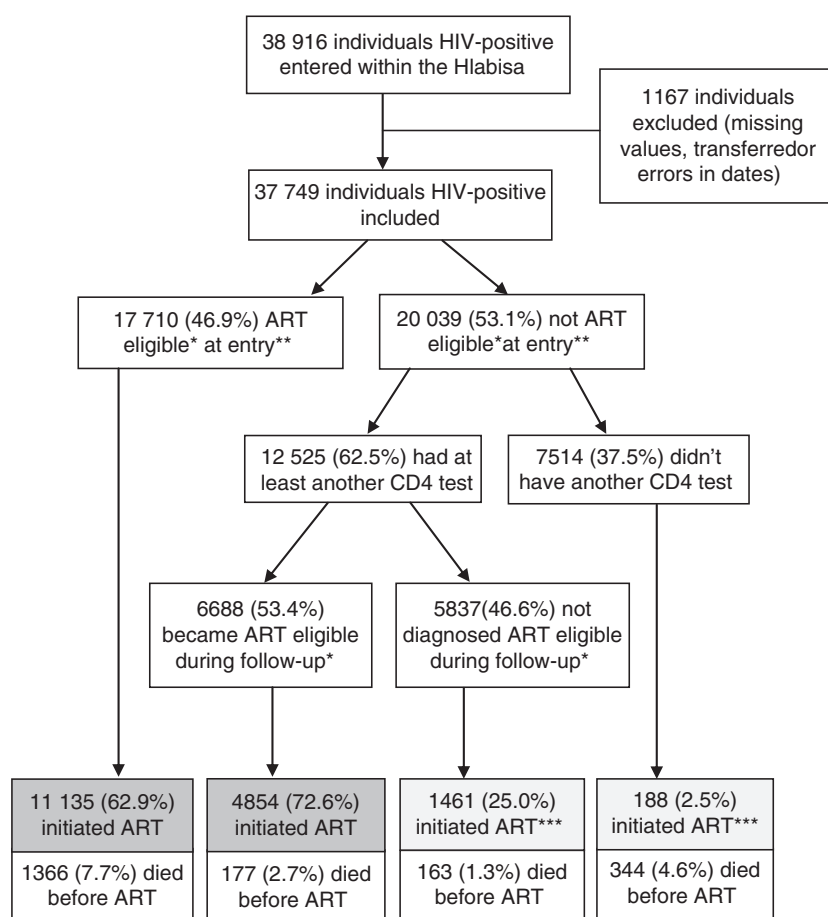
higher in men than in women (51% *vs.* 45%, $P < 0.001$), increased with age ($P < 0.001$) and decreased with CD4 count ($P < 0.001$).

In multivariable analysis adjusting for year and CD4 count at entry, ART initiation remained significantly more likely in individuals aged ≥25 years at entry (compared with individuals aged <25 years old, $P < 0.001$). However, contrary to crude ART initiation rates, after adjusting for CD4 count and in line with women entering into the programme with higher CD4 count than men, women were more likely to initiate ART than men ($P < 0.001$).

Factors associated with ART initiation from eligibility

Table 3 shows the associations between ART initiation and characteristics at eligibility among participants eligible for ART based on CD4 criteria. In multivariable analysis, factors associated with ART initiation from eligibility and from programme entry were similar: ART initiation was significantly more likely in women than in men, in individuals aged ≥25 years than in those <25 years old and in individuals with ≤100 CD4 cells/ μ l at eligibility than those >100 CD4 cells/ μ l.

Timing of eligibility was strongly associated with ART initiation after eligibility: 62.9% of individuals who were



* Eligibility based on CD4 criteria

** Date of first CD4 count

*** Irrespective of CD4 count

eligible for ART at entry initiated ART compared with 72.6% of individuals who became eligible subsequent to first visit (adjusted Hazard Ratio = 1.46; 95% Confidence Interval = 1.41–1.51).

Sensitivity analyses according to the various definitions of eligibility criteria based on CD4 count showed no significant differences with these results for age, ART eligibility and CD4 count at eligibility (Table 4). However, the likelihood of initiating ART from time of ART eligibility was not associated with gender under the assumption that all women were pregnant or TB co-infected between April 2010 and August 2011.

Discussion

Retention in HIV care after first clinic contact is crucial to ensure timely initiation of ART immediately upon

becoming treatment-eligible and to prevent death and opportunistic infections. However, we showed that while many people access an HIV care and treatment programme, a substantial proportion of these are not really engaged with care in the longer term. Retention was far from optimal after first clinic contact, both for individuals already eligible for ART at that time (of whom more than 37% did not initiate ART) and for those not yet eligible for ART (about 38% did not have a subsequent CD4 measurement).

The rate of ART initiation from first contact with this programme is higher than that reported elsewhere, as shown in a systematic review and meta-analysis conducted in sub-Saharan Africa (Mugglin *et al.* 2012). One of their analyses, including six studies conducted between 2004 and 2009, showed that only 25% of newly diagnosed patients initiated ART and that 26% of individuals

Figure 1 Patients' journey from entry in the programme to ART initiation for patients who entered the Hlabisa programme between January 1, 2007 and December 31, 2011.

Table 2 Characteristics at first CD4 measure associated with ART initiation among all participants ($N = 37\,349$; Hlabisa program, 2007–2013; South Africa)

	N	ART initiation (%)	Death before ART initiation (%)	Univariable analysis* of ART initiation			Multivariable analysis*,† of ART initiation		
				UHR	95% CI	P	AHR	95% CI	P
Sex									
Men	10 725	51.1	8.6	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
Women	27 024	45.0	4.2	0.72	0.70–0.75		1.08	1.04–1.12	
Age									
16–24	8664	31.7	1.9	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
25–34	14 836	47.4	5.1	1.78	1.70–1.86		1.46	1.40–1.53	
35–44	8461	55.9	6.9	2.32	1.22–2.43		1.78	1.70–1.87	
≥45	5788	54.1	9.3	2.26	2.14–2.38		1.84	1.75–1.94	
Year									
2007	7277	55.7	10.0	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
2008	8662	49.4	6.6	0.91	0.87–0.95		0.88	0.84–0.91	
2009	7526	44.5	5.1	0.88	0.84–0.92		0.97	0.93–1.02	
2010	6728	45.6	3.9	1.07	1.01–1.12		1.02	0.98–1.08	
2011	7558	38.2	1.4	1.00	0.95–1.05		1.08	1.03–1.14	
CD4 count									
≤100	7451	63.8	13.3	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
101–200	7044	70.0	4.9	0.93	0.89–0.96		0.95	0.92–0.99	
201–350	9502	50.3	3.7	0.42	0.40–0.43		0.44	0.42–0.46	
351–500	6672	30.3	2.9	0.21	0.20–0.22		0.22	0.21–0.24	
>500	7080	16.2	2.3	0.11	0.10–0.11		0.11	0.11–0.12	

UHR, Univariate Hazard Ratio; AHR, Adjusted Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

*Cox model censoring for death.

†Adjusted for variables presented in this table.

were lost-to-follow-up after the HIV test, as they did not go back to clinic to have a CD4 measurement. In the Hlabisa HIV treatment and care programme, a blood sample is taken usually immediately after rapid HIV diagnosis, which might have reduced the risk of loss-to-follow-up during pre-ART care. Also, our rate of ART initiation among ART-eligible individuals was consistent with that seen in another analysis of the pre-cited meta-analysis (Mugglin *et al.* 2012) including eighteen studies conducted between 2002 and 2010, and which showed that 63% of patients did initiate ART after becoming eligible. However, these comparisons may be hindered by differences between studies in duration, or by differences in ART eligibility criteria between countries and temporal changes in terms of recommendations.

The mortality rate before initiating ART was low (about 5%) in the Hlabisa programme, and thus only partially explains the attrition from first clinic contact to ART initiation. Individuals (eligible for ART or not) who were not retained in care may not even have returned to the clinic to receive their CD4 results (Larson *et al.* 2010; Faal *et al.* 2011; Govindasamy *et al.* 2011; Clouse *et al.* 2012). We also showed that once individuals not-yet

eligible for ART were engaged in care and returned for monitoring (as evidenced by repeat CD4 measurements), they were more likely to initiate ART when becoming eligible than individuals who were eligible at entry. This association between ART initiation and time of eligibility (at entry or later) is consistent with previous studies conducted in South Africa (Clouse *et al.* 2012) and in Malawi (Feldacker *et al.* 2012), and highlight that HIV treatment and care programmes should develop interventions to improve retention in care and ART initiation from the first clinic contact. The development of point-of-care CD4 technology may be helpful in this regard as it reduces the number of clinic visits (Faal *et al.* 2011; Jani *et al.* 2011; Larson *et al.* 2012).

We also found that, after adjustment for first CD4 count and taking into account mortality, men were less likely to initiate ART than women. In a previous study in the same context of this rural primary care-based programme, the same association between sex and retention in individuals not-yet ART eligible was also shown (Lessells *et al.* 2011). We further found that individuals who were <25 years old at first contact with the program were significantly less likely to initiate ART than those

Table 3 Characteristics at eligibility associated with ART initiation since eligibility among participants eligible for ART based on CD4 criteria ($N = 24\,398$; Hlabisa program, 2007–2013; South Africa)

	N	ART initiation (%)	Death before ART initiation (%)	Univariable analysis* of ART initiation			Multivariable analysis*,† of ART initiation		
				UHR	95% CI	P	AHR	95% CI	P
Sex									
Men	8012	63.7	9.0	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
Women	16 386	66.4	5.0	0.98	0.95–1.02		1.07	1.03–1.11	
Age									
16–24	3807	55.6	2.7	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
25–34	9942	65.0	6.0	1.37	1.31–1.44		1.32	1.25–1.38	
35–44	6381	69.9	7.1	1.61	1.53–1.69		1.52	1.45–1.61	
≥45	4268	69.2	9.2	1.60	1.51–1.69		1.52	1.44–1.51	
Eligibility									
At entry	17 710	62.9	7.7	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
Later	6688	72.6	2.7	1.23	1.19–1.27		1.46	1.41–1.51	
Year									
2007–2008	7376	70.9	11.9	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
2009–2010	9739	66.7	5.5	0.90	0.87–0.93		1.01	0.97–1.05	
2011–2013	7283	58.6	1.7	0.83	0.79–0.86		1.11	1.06–1.16	
CD4 count									
≤100	8402	65.4	12.6	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
101–200	9656	73.7	4.3	0.98	0.95–1.02		0.94	0.91–0.97	
>200	6340	53.4	1.2	0.56	0.54–0.59		0.45	0.46–0.50	

*Cox model censoring for death.

†Adjusted for variables presented in this table.

UHR, Univariate Hazard Ratio; AHR, Adjusted Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

who were older, in line with previous studies in SA (Bassett *et al.* 2010; Clouse *et al.* 2012). This could be partially explained by the increased likelihood of migration in younger individuals, to study or to work, and the fact that such patients could have initiated ART elsewhere. Finally, as already shown in previous studies (Aliyu *et al.* 2014; Geng *et al.* 2013), individuals with a low CD4 count were significantly more likely to initiate ART, which is in line with suggestions that one of the barriers to ART initiation lies in whether or not a person is sick (Duff *et al.* 2010; Fox *et al.* 2010). Enhanced posttest HIV counselling and interventions throughout the pre-ART period should be developed to target especially men and young individuals as well as those who are not far advanced in their disease and not yet HIV-symptomatic. Particular attention should indeed be given to individuals who enter the programme without feeling sick and who thus delay returning to the clinic. These are probably the greatest challenges as the CD4 threshold for ART initiation is gradually relaxed.

This analysis was conducted on data collected between 2007 and 2013, a period during which ART eligibility criteria changed several times. We showed that ART initiation was increased among individuals who entered the

programme in 2011 (*vs.* in the previous years) independently of CD4 at entry, suggesting a benefic role of the expansion of ART eligibility criteria (Lessells *et al.* 2014). While recommendations have gradually evolved towards treating more patients earlier in the course of HIV infection, it would be important to revisit the retention in pre-ART care after the expansion of ART eligibility criteria. Efforts to improve pre-ART retention at the same time as ART eligibility criteria are expanded to cover more HIV infected people at an earlier stage would necessitate monitoring of programme loss-to-follow up rates.

The main limitation of our study is our inability to take into account study exits before ART initiation, especially those related to migration (as they were not recorded in the clinic notes) and to death (which may be under-reported). Censoring at migration and death dates would have biased the survival analysis; we could assume for example that, censoring for migration, differences between younger and older individuals would be reduced. However, a Demographic Surveillance Area (DSA) exists in this setting, where migrations and deaths are precisely documented, and a previously published study restricted to the population of this DSA showed that, among individuals not-yet eligible for ART and after adjusting for

Table 4 Sensitivity analyses of ART initiation since eligibility according to ART eligibility criteria definitions (Hlabisa program, 2007–2013; South Africa)

	1st sensitivity analysis* (N = 23 776)			2nd sensitivity analysis† (N = 22 390)			3rd sensitivity analysis‡ (N = 21 768)		
	AHR	95% CI	P	AHR	95% CI	P	AHR	95% CI	P
Sex									
Men	1.00	Ref	0.55	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	0.003
Women	1.01	0.98–1.05		1.13	1.09–1.17		1.05	1.02–1.09	
Age									
16–24	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
25–34	1.32	1.25–1.38		1.35	1.28–1.43		1.35	1.28–1.42	
35–44	1.51	1.44–1.60		1.58	1.49–1.67		1.57	1.48–1.66	
≥45	1.51	1.43–1.60		1.60	1.51–1.70		1.58	1.49–1.68	
Eligibility									
At entry	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
Later	1.46	1.41–1.52		1.50	1.44–1.55		1.49	1.43–1.55	
Year									
2007–2008	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	0.001	1.00	Ref	0.036
2009–2010	1.01	0.97–1.05		1.02	0.98–1.06		1.04	1.00–1.08	
2011–2013	1.10	1.05–1.15		1.10	1.05–1.15		1.06	1.01–1.11	
CD4 count									
≤100	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001	1.00	Ref	<0.001
101–200	0.95	0.91–0.98		0.93	0.90–0.97		0.94	0.91–0.98	
>200	0.52	0.50–0.55		0.58	0.55–0.62		0.73	0.68–0.78	

AHR, Adjusted Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

*1st sensitivity analysis: ≤200 CD4/μl for all until April 2010, ≤350 CD4/μl for women only from April 2010 and ≤350 CD4/μl for all from August 2011.

†2nd sensitivity analysis: ≤200 CD4/μl until April 2010, ≤350 CD4/μl for men only from April 2010 and ≤350 CD4/μl for all from August 2011.

‡3rd sensitivity analysis: ≤200 CD4/μl for all until August 2011 and ≤350 CD4/μl for all from August 2011.

residency status and migration, those who were <25 years old were also significantly less likely to be retained in HIV care than older individuals (Lessells *et al.* 2011). Further, individuals who did not migrate might also have initiated ART elsewhere, outside the Hlabisa programme, although the extent of this bias is unlikely to be great: indeed, the programme functions at primary health care level with relatively easy access and the area is poor with high unemployment so that people would find it difficult to access ART outside of the area. An additional limitation of our study concerns the eligibility criteria.

Despite these limitations, our study has several strengths as data came from a large, longstanding HIV treatment and care programme, with more than 37 700 individuals enrolled between January 2007 and December 2011, under routine circumstances. Data have been collected routinely at each new CD4 measure since the first CD4 count, for both ART-eligible and not-yet ART eligible individuals, providing longitudinal follow-up for all individuals from first contact with the programme.

Conclusion

Although many adults are in contact with clinic-based programmes for HIV testing, they do not necessarily engage in regular HIV care and do not initiate treatment as soon as they become eligible. Programmatic challenges in the HIV care cascade may affect time to ART initiation from first contact with an HIV programme and interventions to improve retention in care both pre- and post-ART initiation are urgently required. In addition to the CD4 point-of-care measurement (Faal *et al.* 2011; Jani *et al.* 2011; Larson *et al.* 2012) which reduces the need for eligibility assessment results visit, active involvement of community health care workers (Mwai *et al.* 2013) to motivate individuals to come to clinic for their follow-up and/or to provide specific HIV care or treatment may be valuable. Further, mobile phones and text messaging improve ART adherence (Horvath *et al.* 2012), and could possibly also help to contact defaulters and improve retention before ART initiation. To support the greatest number of individuals, it will be essential to

combine different interventions (Larson *et al.* 2013; Mwai *et al.* 2013) and adapt them according to the socio-demographic and economic context, and further research is needed as to how best to achieve this in the different settings. This has become urgent with the newly released 2013 WHO guidelines which advocate for ART initiation at a CD4 threshold of 500 cells/ μ l (WHO 2013).

Acknowledgements

We thank Colin Newell for providing data, the Department of Health who collaborated with the Africa Centre for Health and Population Studies and all the participants in the HIV treatment and care programme. The Hlabisa HIV Treatment and Care Programme has received support through the United States Agency for International Development and the President's Emergency Plan. The opinions expressed herein are those of the authors and do not necessarily reflect the view of the USAID or the United States Government. Mélanie Plazy was supported by the French National Agency for AIDS Research. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

- Aliyu MH, Blevins M, Parrish DD *et al.* (2014) Risk factors for delayed initiation of combination antiretroviral therapy in rural North Central Nigeria. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1, e41–e49.
- Bassett IV, Regan S, Chetty S *et al.* (2010) Who starts antiretroviral therapy in Durban, South Africa? not everyone who should. *AIDS* 24(Suppl. 1), S37–S44.
- Bor J, Herbst AJ, Newell ML & Barnighausen T (2013) Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 339, 961–965.
- Clouse K, Pettifor AE, Maskew M *et al.* (2012) Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary healthcare clinic in Johannesburg, South Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1, e39–e46.
- Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T & Okech-Ojony J (2010) Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *Journal of the International AIDS Society* 13, 37.
- Faal M, Naidoo N, Glencross DK, Venter WD & Osih R (2011) Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 58, e54–e59.
- Fairall LR, Bachmann MO, Louwagie GM *et al.* (2008) Effectiveness of antiretroviral treatment in a South African program: a cohort study. *Archives of Internal Medicine* 168, 86–93.
- Feldacker C, Johnson D, Hosseinipour M, Phiri S & Tweya H (2012) Who starts? Factors associated with starting antiretroviral therapy among eligible patients in two, public HIV clinics in Lilongwe, Malawi. *PLoS One* 7, e50871.
- Fox MP, Mazimba A, Seidenberg P, Crooks D, Sikateyo B & Rosen S (2010) Barriers to initiation of antiretroviral treatment in rural and urban areas of Zambia: a cross-sectional study of cost, stigma, and perceptions about ART. *Journal of the International AIDS Society* 13, 8.
- Gargano JW, Laserson K, Muttai H *et al.* (2012) The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003–2008. *AIDS* 26, 1545–1554.
- Geng EH, Bwana MB, Muyindike W *et al.* (2013) Failure to initiate antiretroviral therapy, loss to follow-up and mortality among HIV-infected patients during the pre-ART period in Uganda. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 63, e64–e71.
- Govindasamy D, van Schaik N, Kranzer K, Wood R, Mathews C & Bekker LG (2011) Linkage to HIV care from a mobile testing unit in South Africa by different CD4 count strata. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 58, 344–352.
- Govindasamy D, Ford N & Kranzer K (2012) Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS* 26, 2059–2067.
- Herbst AJ, Cooke GS, Barnighausen T, KanyKany A, Tanser F & Newell ML (2009) Adult mortality and antiretroviral treatment roll-out in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 87, 754–762.
- Hermans SM, van Leth F, Manabe YC, Hoepelman AI, Lange JM & Kambugu A (2012) Earlier initiation of antiretroviral therapy, increased tuberculosis case finding and reduced mortality in a setting of improved HIV care: a retrospective cohort study. *HIV Medicine* 13, 337–344.
- Horstmann E, Brown J, Islam F, Buck J & Agins BD (2010) Retaining HIV-infected patients in care: Where are we? Where do we go from here? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 50, 752–761.
- Horvath T, Azman H, Kennedy GE & Rutherford GW (2012) Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Systematic Review* 3, CD009756.
- Houlihan CF, Bland RM, Mutevedzi PC *et al.* (2011) Cohort profile: Hlabisa HIV treatment and care programme. *International journal of epidemiology*. 40, 318–326.
- Iwuji CC, Mayanja BN, Weiss HA *et al.* (2011) Morbidity in HIV-1-infected individuals before and after the introduction of antiretroviral therapy: a longitudinal study of a population-based cohort in Uganda. *HIV Medicine* 12, 553–561.
- Jani IV, Siteo NE, Alfai ER *et al.* (2011) Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet* 378, 1572–1579.

- Johnson L (2012) Access to antiretroviral treatment in South Africa, 2004–2011. *The Southern African Journal of HIV Medicine* 13, 23–27.
- Kasamba I, Baisley K, Mayanja BN, Maher D & Grosskurth H (2012) The impact of antiretroviral treatment on mortality trends of HIV-positive adults in rural Uganda: a longitudinal population-based study, 1999–2009. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 17, e66–e73.
- Kranzer K, Zeinecker J, Ginsberg P *et al.* (2010) Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PLoS One* 5, e13801.
- Larson BA, Brennan A, McNamara L *et al.* (2010) Lost opportunities to complete CD4+ lymphocyte testing among patients who tested positive for HIV in South Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 88, 675–680.
- Larson BA, Schnippel K, Ndibongo B *et al.* (2012) Rapid point-of-care CD4 testing at mobile HIV testing sites to increase linkage to care: an evaluation of a pilot program in South Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 61, e13–e17.
- Larson BA, Schnippel K, Brennan A *et al.* (2013) Same-day CD4 testing to improve uptake of HIV care and treatment in South Africa: point-of-care is not enough. *AIDS Research and Treatment* 2013, 941493.
- Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L & Wood R (2008) Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 22, 1897–1908.
- Lessells RJ, Mutevedzi PC, Cooke GS & Newell ML (2011) Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 56, e79–e86.
- Lessells RJ, Mutevedzi PC, Iwuji CC & Newell ML (2014) Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 65, e17–e24.
- Moh R, Danel C, Messou E *et al.* (2007) Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 21, 2483–2491.
- Mugglin C, Estill J, Wandeler G *et al.* (2012) Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 17, 1509–1520.
- Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N & Seeley J (2013) Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society* 16, 18586.
- Rosen S & Fox MP (2011) Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Medicine* 8, e1001056.
- South African National Department of Health (2010) Clinical guidelines for the management of HIV and AIDS in adults and adolescents. http://www.sahivsoc.org/upload/documents/Clinical_Guidelines_for_the_Management_of_HIV_AIDS_in_Adults_Adolescents_2010.pdf
- UNAIDS (2012) Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf
- UNAIDS (2013) Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf
- Walensky RP, Wolf LL, Wood R *et al.* (2009) When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Annals of Internal Medicine* 151, 157–166.
- WHO (2010) Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (revision). http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf
- WHO (2013) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf
- Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML & Barnighausen T (2013) Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS* 27, 2301–2305.

Corresponding Author Mélanie Plazy, Université Bordeaux Segalen, Centre de recherche INSERM U897, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), 146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cedex, France. Tel.: +33 686 032 793; E-mail: melanie.plazy@isped.u-bordeaux2.fr

Annexe 3. Article “Change of treatment guidelines and evolution of ART initiation in rural South Africa” (*article en préparation*)

Change of treatment guidelines and evolution of ART initiation in rural South Africa

Mélanie PLAZY^{1,2}, François DABIS^{1,2}, Kevindra NAIDU³, Joanna ORNE-GLIEMANN^{1,2}, Till BARNIGHAUSEN^{3,4}, Rosemary DRAY-SPIRA^{5,6}

1 INSERM U897 – Centre Inserm Epidémiologie et Biostatistique, Bordeaux, France

2 Université Bordeaux, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Bordeaux, France

3 Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal, South Africa

4 Harvard School of Public Health, Department of Global Health and Population, Boston, Massachusetts, United States of America

5 INSERM, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Team of research in Social Epidemiology, F-75013, Paris, France

6 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Team of research in Social Epidemiology, F-75013, Paris, France

Introduction

World Health Organization (WHO) guidelines for initiating antiretroviral therapy (ART) have dramatically evolved over the past decade. In 2002, ART have been firstly recommended for HIV-infected patients in moderate and advanced stages of infection (1) with the aim to limit disease progression and mortality (2-8). It has then been strongly suggested that ART may be more effective if initiated earlier and in any case before advanced HIV disease (9, 10); with the evidence of less side-effect, an expansion of ART recommendations was thus suggested in 2006 and reinforced in 2010 for individuals with a CD4 count lower than 350 cells/ μ L when most people are still asymptomatic (11, 12). It has finally been shown that ART could lower viral load in HIV-infected individuals (13) and decrease very significantly the risk of HIV transmission within sero-discordant couples (14) ; in 2013, WHO guidelines have thus suggested to expand the ART eligibility criteria at CD4 count <500 cells/ μ L (15).

In South Africa, a country which carries one of the highest HIV burden worldwide with an estimated 6.1 million people who were living with HIV in 2012 (16), recommendations regarding treatment eligibility have followed WHO guidelines with some delay (17, 18). Although ART coverage

dramatically increased these last years in South Africa (19), it has been shown that there were still many individuals eligible for ART who were not on treatment in 2012 (16). With the implementation of the 2013 WHO guidelines (15) in the field (planned for January 2015: <http://www.iol.co.za/news/politics/hiv-drugs-treatment-to-start-earlier-motsoaledi-1.1724412#.VDuOLRbH-ZT>), we should expect a considerable increase in the number of HIV infected people eligible for ART in South Africa (20). As reaching universal access to ART will require increasing HIV clinic capacities countrywide (20), it is critical to inform public health decision-makers of the impact of recommendations changes on time to ART initiation.

We thus aimed to describe ART initiation rates within three months after program entry in a large decentralized HIV program in rural KwaZulu-Natal, South Africa, according to the temporal changes of guidelines.

Methods

Study setting

The decentralized Hlabisa HIV Treatment and Care Program was initiated in mid-2004 in southern uMkhanyakude district in northern KwaZulu-Natal (21). This program takes place in a poor, predominantly rural area where adult HIV prevalence was about 29% in 2011, peaking at more than 45% in women between 25 and 49 year old and almost 30% in men of the same age (22). This program, organised as a partnership between the local Department of Health and the Africa Centre for Health and Population Studies, is devolved to the 17 primary health care clinics in the sub-district, and largely nurse- and counsellor-led. People can access HIV care for rapid HIV testing and counselling any time and receive ART for free if they are eligible. Blood samples are immediately taken from people who test HIV-positive on rapid test at the clinic and are sent to the local laboratory at Hlabisa district hospital for CD4 testing, with results available at the clinic-level within one week. Treatment eligibility is assessed according to the national guidelines in SA: CD4 count ≤ 200 cells/ μL or advanced disease until April 2010; expansion to CD4 count ≤ 350 cells/ μL for people with tuberculosis (TB) and pregnant women from April 2010 (17); and further expansion to all adults with CD4 count ≤ 350 cells/ μL from August 2011 as per the 2010 WHO guidelines (12). Before initiating ART, eligible patients attend three education sessions within a two-week period during which they are also further assessed clinically. Individuals not yet eligible for ART are encouraged to return to the clinic for subsequent monitoring, after one year if CD4 count > 500 cells/ μL and after six months if CD4 count ≤ 500 cells/ μL . Clinical and laboratory information of both ART-eligible and not-yet ART

eligible individuals who accessed one of the 17 primary health care clinics included within this program are routinely collected and entered in a dedicated database.

Available data

Information concerning sex and age was collected at the first clinic visit. CD4 count was collected at each clinic visit. Information on death and transfers was reported over time in clinics; data on death were completed through linkage with the National Population Register performed in October 2011.

Study Population

For this analysis, all adults ≥ 16 years who entered the program between January 1st, 2007 and September 15th, 2012 were included. Entry in the program was assessed as the date of the first CD4 measure following HIV diagnosis. Individuals were excluded if they were transferred in from outside the Hlabisa program, if information on sex or first clinic visit was missing, or if the first CD4 count measure was unknown.

Statistical analysis

Analyses were restricted to participants eligible for ART initiation according to the most recent recommendations, i.e. all individuals with ≤ 350 cells/ μL at entry in the program. Three groups of individuals were considered: i/ men, ii/ women of childbearing age (less than 40 years old (23)), iii/ older women (40 years or older). All analyses were conducted separately in each of these three groups, and additionally stratified according to baseline CD4 count level (0-200 cells/ μL ; 201-350 cells/ μL). Entry period was categorized according to the changes in ART eligibility criteria over time: period 1 from January 2007 to March 2010, period 2 from April 2010 to July 2011, and period 3 since August 1, 2011. Rates of ART initiation within the three months following entry in the program were compared across these three entry periods using logistic regression models adjusted for age. Individuals who died within the three months following entry in the program and before ART initiation were excluded. Analyses were carried out using STATA version 11.2 (StataCorp, College Station, Texas).

Ethics statement

Ethical approval for this analysis of anonymized data from the HIV Treatment and Care Program was obtained from the University of KwaZulu-Natal (BE066/07) and granted by the Research Office of the KwaZulu-Natal Department of Health, and re-certified annually.

Results

Study population

Overall, 44,503 adults entered the HIV Hlabisa program between January 1, 2007 and September 15, 2012. Among them, 3,552 were excluded from the analysis, of whom 3,289 were patients transferred in from another HIV program or with a first clinic name or date missing; the others reasons for exclusion were because information on sex was unknown (n=247), and results of the first CD4 measure was unknown (n=16).

Of the remaining 40,951 patients, 24,082 entered the HIV program in period 1, 8,535 in period 2 and 8,334 in period 3. Among all these individuals, the proportion of women <40 years old remained stable across the three entry periods (56-57%), the proportion of men increased from 27.6% during period 1 to 31.0% during period 3 whereas the proportion of women ≥40 years old decreased from 14.9% to 12.8% (p<0.001) (Table 1).

Overall, 11,865 men, 23,399 women <40 years old and 5,687 women ≥40 years old accessed the HIV program across the three entry periods. For these three groups of individuals, baseline median CD4 cell count significantly increased between period 1 and period 3 (p<0.001 for all groups): from 180 cells/μL [Inter-Quartile Interval (IQR) 71-341] to 229 cells/μL [IQR 100-386] in men, from 307 cells/μL [IQR 164-481] to 349 cells/μL [IQR 213-520] in women <40 years old and from 258 cells/μL [IQR 135-432] to 333 cells/μL [IQR 161-522] in women ≥40 years old (Table 1). Median age at program entry varied also according to entry period (p<0.001 for all groups) (Table 1).

Evolution of ART initiation rates within three months of entry program, stratified by group and CD4 count

In total, 6,156 men, 7,045 women <40 years old and 2,153 women ≥40 years old had a CD4 count ≤200 cells/μL at program entry. Among them, respectively 7.2%, 4.3% and 6.3% died before ART within three months of program entry and were thus excluded from the analysis (Figure 1). Among included individuals, overall rates of ART initiation within the three months following program entry were 53.8% in men (N=5,709), 48.8% in women <40 years old (N=6,743) and 57.4% in women ≥40 years old (N=2,017). Among the three groups, rates of ART initiation within the three months following program entry varied slightly between period 1 and period 3, from 53.8% to 56.8% in men, from 48.3% to 49.9% in women <40 years old, and from 58.1% to 52.3% in women ≥40 years old. After adjustment for age, among the three groups the odds of ART initiation did not differ neither during period 2 compared to period 1 nor during period 3 compared to period 1 (Table 2).

In total, 2,719 men, 6,126 women <40 years old and 1,423 women ≥40 years old had a CD4 count between 201 and 350 cells/μL at entry in the program. Among them, respectively 1.4%, 0.9% and 0.6% died before ART within three months of entry program and were thus excluded from the analysis (Figure 1). Among included individuals, overall rates of ART initiation within three months of program entry were 16.2% in men (N=2,680), 16.0% in women <40 years old (N=6,086) and 13.1% in women ≥40 years old (N=1,415). These ART initiation rates significantly increased over time in the three groups, but at a different pace. In men and women ≥40 years old, rates of ART initiation within the three months following program entry slightly increased between period 1 and period 2 (from 6.9% to 10.3%, adjusted Odd-Ratio [aOR] 1.58; 95% Confidence Interval [95% CI] 1.13-2.20; and from 6.9% to 8.4%, aOR 1.23; 95%CI 0.74-2.06, respectively); and then dramatically increased to 41.8% and 41.7%, respectively, during period 3 (compared to period 1, aOR 9.92; 95% CI 7.65-12.86 and aOR 9.58; 95%CI 6.67-13.75, respectively). In women <40 years old, rates of ART initiation within the three months following program entry showed a marked increase between period 1 and period 2, from 6.0% to 20.0% (aOR 3.99; 95% CI 3.29-4.85); and then further increased to 39.6% during period 3 (compared to period 1, aOR 10.48; 95% CI 8.76-12.54) (Table 2).

Discussion

In this rural area of South Africa, temporal changes of guidelines regarding ART eligibility criteria have clearly and rapidly impacted rates of ART initiation after program entry, with benefits for individuals eligible for ART according to new criteria, and without risks for individuals with very low CD4 count. Indeed, our results show that rates of ART initiation within three months of program entry (cut-off suggested by Fox et al for studying uptake of ART initiation after ART eligibility (24)) increased significantly after change of guidelines in individuals with CD4 count equal to 201-350 cells/μL and did not decrease over time in individuals with CD4 count lower than 200 cells/μL.

Evolution of ART initiation rates matched with change of guidelines in individuals with a baseline CD4 count comprised between 201 and 350 cells/μL. In women of childbearing age, ART initiation rate significantly increased during the three periods. In men and in women ≥40 years old, a slight increase was observed between the first and the second period (when ART eligibility criteria was also expanded to TB co-infected individuals with a CD4 count ≤350 cells/μL), but this increase of ART initiation rates was most important between the second and the third entry period (when all individuals with a CD4 count ≤350 cells/μL became eligible for ART).

Although rates of ART initiation increased dramatically over time in individuals with a CD4 count between 201 and 230 cells/ μ L without diminishing in those with a CD4 count ≤ 200 cells/ μ L, the proportion of eligible individuals who initiated ART remained far from optimal, especially in those with higher CD4 cell count. Indeed, during the last entry period and for both men and women, rates of ART initiation within three months of program entry were $<60\%$ in individuals with a CD4 count ≤ 200 cells/ μ L and $<50\%$ in those with a CD4 count between 201 and 350 cells/ μ L.

While WHO recommendations aim to treat more and more people earlier and earlier in the course of the HIV infection (15), these results observed in a region of high HIV prevalence suggest that it will be crucial to develop interventions to further increase ART initiation rates in all ART-eligible patients, especially those with a high CD4 count. This is consistent with previous studies conducted in this setting (25) as well as in other sub-Saharan African contexts (26-28) that showed that ART initiation rates significantly decreased with CD4 cells count; some authors also suggest that one of the barriers to ART initiation lies in whether or not a person is and feel sick (29, 30). It has been suggested that involvement of community health workers may be helpful for increasing ART scale up among individuals eligible while they are still asymptomatic (31). It has also been shown that the development of the CD4 point-of-care strategy—that reduces the numbers of visits in clinics—could increase retention of patients in HIV care and ART initiation rates (32-34). Finally, home-based ART initiation seems to be effective for increasing ART initiation rates (35); a study also suggested that the home-based HIV and ART care strategy is not associated with negative patient outcomes (36).

Although this study is based on data of a large HIV treatment and care program, some individuals may have initiated ART outside the program, which may have led to an underestimation of the ART initiation rates. However, this bias is likely to be limited since the Hlabisa HIV program is decentralized in primary health care clinics with relatively easy access and this area is rural and poor, making it difficult for people to access ART somewhere else. Another limitation is that among included participants, some people may have fallen to return to the clinic to receive their CD4 count result after HIV testing and thus were unaware of their status regarding ART eligibility (37-41).

In conclusion, the rates of ART initiation significantly increased in individuals newly eligible for ART after ART eligibility criteria expansion without decreasing in individuals with advanced disease. However, these rates of ART initiation remained low three months after program entry, and suggest that it is crucial to intensify efforts in order to rapidly maximize ART initiation after accessing an HIV program in all individuals eligible for ART, whether they are at an advanced stage of HIV infection or not.

References

1. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. 2002 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUp_E.pdf.
2. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science*. 2013;339(6122):961-5.
3. Gargano JW, Laserson K, Muttai H, Odhiambo F, Orimba V, Adamu-Zeh M, et al. The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003-2008. *AIDS*. 2012;26(12):1545-54.
4. Herbst AJ, Cooke GS, Barnighausen T, KanyKany A, Tanser F, Newell ML. Adult mortality and antiretroviral treatment roll-out in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2009;87(10):754-62.
5. Hermans SM, van Leth F, Manabe YC, Hoepelman AI, Lange JM, Kambugu A. Earlier initiation of antiretroviral therapy, increased tuberculosis case finding and reduced mortality in a setting of improved HIV care: a retrospective cohort study. *HIV Med*. 2012;13(6):337-44.
6. Iwuji CC, Mayanja BN, Weiss HA, Atuhumuza E, Hughes P, Maher D, et al. Morbidity in HIV-1-infected individuals before and after the introduction of antiretroviral therapy: a longitudinal study of a population-based cohort in Uganda. *HIV Med*. 2011;12(9):553-61.
7. Kasamba I, Baisley K, Mayanja BN, Maher D, Grosskurth H. The impact of antiretroviral treatment on mortality trends of HIV-positive adults in rural Uganda: a longitudinal population-based study, 1999-2009. *Trop Med Int Health*. 2012;17(8):e66-73.
8. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007;21(18):2483-91.
9. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med*. 2009;151(3):157-66.
10. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):281-90.
11. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 (revision) [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf?ua=1>.
12. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 (revision) [Cited Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf.

13. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397-404.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
15. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf.
16. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
17. Departement of Health of the Republic of South Africa. The South African antiretroviral treatment guidelines 2010. 2010 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.uj.ac.za/en/corporateservices/ioha/documentation/documents/art%20guideline.pdf>.
18. Departement of Health of the Republic of South Africa. The South African antiretroviral treatment guidelines 2013. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.sahivsoc.org/upload/documents/2013%20ART%20Guidelines-Short%20Combined%20FINAL%20draft%20guidelines%2014%20March%202013.pdf>.
19. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. 2013 [Cited 01/10/2014]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>.
20. Hontelez JA, Newell ML, Bland RM, Munnelly K, Lessells RJ, Barnighausen T. Human resources needs for universal access to antiretroviral therapy in South Africa: a time and motion study. *Hum Resour Health*. 2012;10(1):39.
21. Houlihan CF, Bland RM, Mutevedzi PC, Lessells RJ, Ndirangu J, Thulare H, et al. Cohort profile: Hlabisa HIV treatment and care programme. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):318-26.
22. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(14):2301-5.
23. Departement of Health of the Republic of South Africa. The 2012 National Antenatal Sentinel HIV and Herpes Simplex type-2 prevalence survey, South Africa. 2012 [Cited 01/10/2014]. Available from: http://www.health-e.org.za/wp-content/uploads/2014/05/ASHIVHerp_Report2014_22May2014.pdf.
24. Fox MP, Larson B, Rosen S. Defining retention and attrition in pre-antiretroviral HIV care: proposals based on experience in Africa. *Trop Med Int Health*. 2012;17(10):1235-44.

25. Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2014;19(6):680-9.
26. Geng EH, Bwana MB, Muyindike W, Glidden DV, Bangsberg DR, Neilands TB, et al. Failure to initiate antiretroviral therapy, loss to follow-up and mortality among HIV-infected patients during the pre-ART period in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):e 64-71.
27. Aliyu MH, Blevins M, Parrish DD, Megazzini KM, Gebi UI, Muhammad MY, et al. Risk factors for delayed initiation of combination antiretroviral therapy in rural north central Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):e41-9.
28. Parkes-Ratanshi R, Bufumbo L, Nyanzi-Wakholi B, Levin J, Grosskurth H, Lalloo DG, et al. Barriers to starting ART and how they can be overcome: individual and operational factors associated with early and late start of treatment. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1347-56.
29. Fox MP, Mazimba A, Seidenberg P, Crooks D, Sikateyo B, Rosen S. Barriers to initiation of antiretroviral treatment in rural and urban areas of Zambia: a cross-sectional study of cost, stigma, and perceptions about ART. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:8.
30. Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:37.
31. Hermann K, Van Damme W, Pariyo GW, Schouten E, Assefa Y, Cirera A, et al. Community health workers for ART in sub-Saharan Africa: learning from experience--capitalizing on new opportunities. *Hum Resour Health*. 2009;7:31.
32. Faal M, Naidoo N, Glencross DK, Venter WD, Osih R. Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):e54-9.
33. Jani IV, Siteo NE, Alfai ER, Chongo PL, Quevedo JI, Rocha BM, et al. Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet*. 2011;378(9802):1572-9.
34. Larson BA, Schnippel K, Ndibongo B, Xulu T, Brennan A, Long L, et al. Rapid point-of-care CD4 testing at mobile HIV testing sites to increase linkage to care: an evaluation of a pilot program in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(2):e13-7.
35. MacPherson P, Lalloo DG, Webb EL, Maheswaran H, Choko AT, Makombe SD, et al. Effect of optional home initiation of HIV care following HIV self-testing on antiretroviral therapy initiation among adults in Malawi: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(4):372-9.
36. Apondi R, Bunnell R, Awor A, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Solberg P, et al. Home-based antiretroviral care is associated with positive social outcomes in a prospective cohort in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(1):71-6.

37. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van Rie A, Behets F, et al. Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary health care clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):e39-46.
38. Govindasamy D, van Schaik N, Kranzer K, Wood R, Mathews C, Bekker LG. Linkage to HIV care from a mobile testing unit in South Africa by different CD4 count strata. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):344-52.
39. Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, et al. Lost opportunities to complete CD4+ lymphocyte testing among patients who tested positive for HIV in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2010;88(9):675-80.
40. Amuron B, Namara G, Birungi J, Nabiryo C, Levin J, Grosskurth H, et al. Mortality and loss-to-follow-up during the pre-treatment period in an antiretroviral therapy programme under normal health service conditions in Uganda. *BMC Public Health*. 2009;9:290.
41. Losina E, Bassett IV, Giddy J, Chetty S, Regan S, Walensky RP, et al. The "ART" of linkage: pre-treatment loss to care after HIV diagnosis at two PEPFAR sites in Durban, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(3):e9538.

Table 1. Description of included individuals according to entry period. HIV Hlabisa programme, KwaZulu-Natal, South Africa. 2007-2012.

		Period 1		Period 2		Period 3		p*
Group – n (%)								
	<i>Men</i>	6,643	(27.6)	2,640	(30.9)	2,582	(31.0)	<0.001
	<i>Women<40 years old</i>	13,851	(57.5)	4,867	(57.0)	4,681	(56.2)	
	<i>Women≥40 years old</i>	3,588	(14.9)	1,028	(12.1)	1,071	(12.8)	
CD4 count (cells/μL) - median [IQR]								
	<i>In men</i>	180	[71-341]	183	[74-335]	229	[100-386]	<0.001
	<i>In women <40 years old</i>	307	[164-481]	288	[158-458]	349	[213-520]	<0.001
	<i>In women ≥40 years old</i>	258	[135-432]	242	[119-419]	333	[161-522]	<0.001
Age (years) - median [IQR]								
	<i>In men</i>	36.5	[30.4-44.5]	34.8	[28.7-43.0]	34.5	[28.3-42.0]	<0.001
	<i>In women <40 years old</i>	27.5	[23.4-32.6]	26.5	[22.5-31.2]	26.7	[22.4-31.6]	<0.001
	<i>In women ≥40 years old</i>	46.8	[43.2-51.9]	46.9	[42.9-53.0]	48.0	[43.7-53.4]	<0.001

IQR: Inter-Quartile Interval

* p.value with Chi2 tests (for group) or Anova tests (for CD4 cells count and Age)

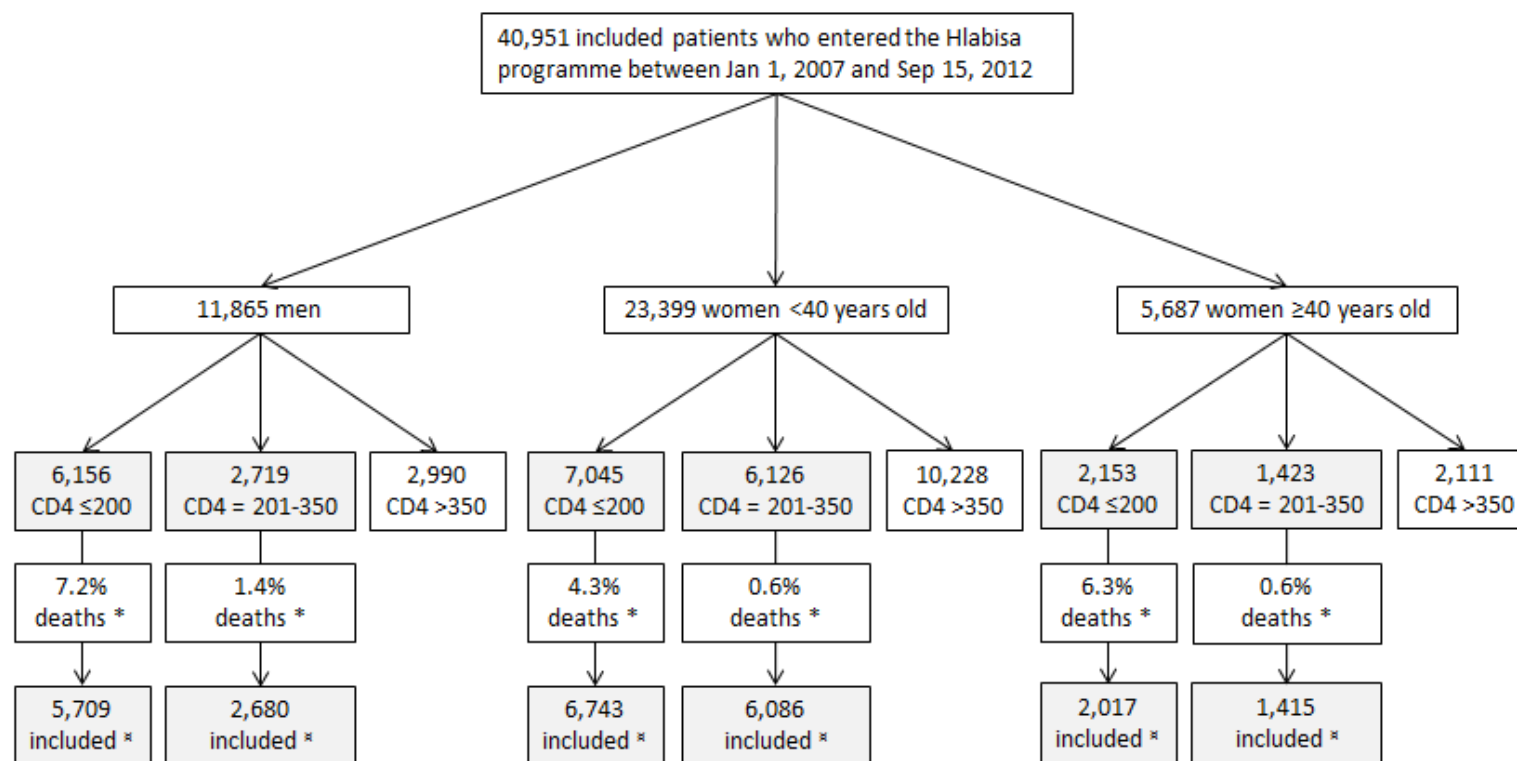
Table 2. ART initiation according to period entry in surviving men, women <40 years old and women ≥40 years old. HIV Hlabisa Programme, KwaZulu-Natal, South Africa. 2007-2012.

	Men				Women <40 years old				Women ≥40 years old			
	N	%	aOR*	95% CI	N	%	aOR*	95% CI	n	%	aOR*	95% CI
CD4 = 0-200												
Entry period												
Period 1	3 251	53.8	1.00	-	4 136	48.3	1.00	-	1 290	58.1	1.00	-
Period 2	1 324	51.4	0.92	0.81-1.04	1 537	49.3	1.08	0.96-1.21	408	59.3	1.05	0.84-1.32
Period 3	1 134	56.8	1.14	0.99-1.31	1 070	49.9	1.08	0.94-1.24	319	52.3	0.80	0.62-1.02
Age (years)												
<25	311	48.6	1.00	-	1 765	40.2	1.00	-	-	-	-	-
25-34	2 219	52.5	1.17	0.92-1.48	3 756	50.3	1.51	1.35-1.69	-	-	-	-
35-39	1 169	55.2	1.30	1.01-1.68	1 222	56.4	1.93	1.66-2.24	-	-	-	-
40-49	1 332	56.2	1.36	1.06-1.75	-	-	-	-	1 339	57.8	1.00	-
≥50	678	54.0	1.25	0.95-1.63	-	-	-	-	678	56.6	0.96	0.80-1.16
CD4 = 201-350												
Entry period												
Period 1	1 411	6.9	1.00	-	3 524	6.0	1.00	-	925	6.9	1.00	-
Period 2	611	10.3	1.58	1.13-2.20	1 297	20.0	3.99	3.29-4.85	250	8.4	1.23	0.74-2.06
Period 3	658	41.8	9.92	7.65-12.86	1 265	39.6	10.48	8.76-12.54	240	41.7	9.58	6.67-13.75
Age (years)												
<25	288	14.6	1.00	-	2 269	14.0	1.00	-	-	-	-	-
25-34	1 047	16.8	1.17	0.79-1.74	2 979	17.4	1.43	1.22-1.69	-	-	-	-
35-39	454	17.8	1.50	0.96-2.33	838	16.7	1.54	1.22-1.94	-	-	-	-
40-49	524	14.7	1.20	0.77-1.87	-	-	-	-	916	12.5	1.00	-
≥50	367	16.1	1.38	0.86-2.20	-	-	-	-	499	14.2	1.07	0.76-1.51

Period 1: January 1, 2007 – March 31, 2010; **Period 2:** April 1, 2010 – July 31, 2011; **Period 3:** August 1, 2011 – September 15, 2012

aOR: adjusted Odd-Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval

* Logistic regression adjusted for age



* Deaths before ART within three months of program entry
 * Included individuals for final statistical analysis

Figure 1. Inclusion of individuals according to sex and CD4 cell count. HIV Hlabisa programme. KwaZulu-Natal, South Africa. 2007-2012.

Annexe 4. Article “Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa” (*article soumis*)

Barriers to antiretroviral treatment initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa

Mélanie PLAZY ^{1,2}, Marie-Louise NEWELL ^{3,4}, Joanna ORNE-GLIEMANN ^{1,2}, Kevindra NAIDU ³, François DABIS ^{1,2}, Rosemary DRAY-SPIRA ^{5,6}

1 INSERM U897 – Centre Inserm Epidémiologie et Biostatistique, Bordeaux, France

2 Université Bordeaux, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Bordeaux, France

3 Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal, South Africa

4 Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

5 INSERM, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Team of research in Social Epidemiology, F-75013, Paris, France

6 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Team of research in Social Epidemiology, F-75013, Paris, France

Introduction

In 2012, about 6.1 million South Africans were living with HIV, of whom more than two million were on antiretroviral treatment (ART) [1]. South-African recommendations regarding ART eligibility have evolved over time, as evidence of earlier benefits became available. However, while ART has been freely available in public health settings in South Africa since 2004 and while ART coverage has improved rapidly since then [1, 2], in 2012 about 20% of HIV-infected treatment-eligible adults had not been initiated on ART [1].

It has previously been shown that socio-demographic and economic factors may be associated with ART initiation in sub-Saharan Africa [3, 4]. Older age has consistently been positively associated with increased likelihood of ART initiation [5-9], but associations with education [6, 10, 11] and occupation [6, 12] have been inconsistent, suggesting variations according to social context. Further, in South Africa, most studies took place in urban areas [12-17]; more studies are thus needed in rural areas where there may be differences in terms of HIV access such as distance to clinic and means of transportation. Also, while it has already been suggested that barriers to ART initiation may differ by sex [9, 18], very few studies reported barriers of ART uptake stratified by sex in sub-Saharan Africa.

We aimed to explore individual and household-level characteristics associated with uptake of ART within three months after treatment-eligibility, separately by sex, within a large decentralized HIV care and treatment programme in rural KwaZulu-Natal.

Methods

Study setting

We used data collected from the setting of the Hlabisa HIV treatment and care programme in northern KwaZulu-Natal [19] which is poor, predominantly rural and with an HIV prevalence of about 29% in 15-49 years olds in 2011 [20]. The programme, organised as a partnership between the local Department of Health and the Africa Centre for Health and Population Studies, is devolved to the 17 primary health care clinics in the sub-district, and largely nurse- and counsellor-led. People can access rapid HIV testing and counselling any time at the clinic and receive ART for free if they are eligible. Blood samples are immediately taken from people who test HIV-positive on rapid test and are sent to the local laboratory at Hlabisa district hospital for CD4 testing, with results available at the clinic-level within one week.

South African guidelines for ART eligibility have changed overtime during the study period: CD4 ≤ 200 cells/ μ L or advanced clinical disease until April 2010; expansion to CD4 ≤ 350 cells/ μ L for people with tuberculosis (TB) and pregnant women from April 2010 [21]; and further to all adults with CD4 ≤ 350 cells/ μ L and those with drug-resistant TB from August 2011 [22]. Before initiating ART, eligible patients attend three ART education sessions within a two-week period during which they are also further assessed clinically.

Since 2000, a demographic surveillance has been conducted in an area of 438 km², part of the sub-district, among about 11 000 households and 90 000 individuals [23]. A key informant (generally the head of the household) is interviewed twice per year on homestead location, economic status of the household (sources of energy, amenities, access to drinking water), household composition and individual events of all household members (pregnancy, death, migration). Additionally, information on education level and employment are collected once per year for individuals aged 15 years or over. Six of the 17 primary health-care clinics are located within the surveillance area. Data from both the HIV treatment and care programme and the surveillance are entered into databases held at the Africa Centre; they can be linked at an individual level for those people in the surveillance area who access the programme [23].

Study population

For this analysis, we included all adults ≥ 16 years who entered the programme between January 1, 2007 and December 31st, 2011, who were assessed as eligible for ART at entry and linked with the surveillance system. Entry in the programme (or first clinic contact) was defined as the date of the first CD4 measure. Treatment eligibility has been largely assessed on the basis of CD4 count. As TB diagnosis was not recorded, ART eligibility was defined as CD4 ≤ 200 cells/ μL for all subjects until April 2010, CD4 ≤ 350 cells/ μL for pregnant women from April 2010 and CD4 ≤ 350 cells/ μL for all subjects from August 2011. Individuals were excluded if sex was unknown, if they were transferred in from another programme, if data from the surveillance system was collected >18 months prior to entry in the HIV programme, if date of CD4 measurement was posterior to date of death or if age, economic status or distance to the nearest clinic data were missing (each of these variables contained less than 1.5% of missing data).

Variables of interest

The outcome of interest was ART initiation within three months from eligibility assessment. Individual characteristics from the surveillance database were: age (years), CD4 count at entry (≤ 100 cells/ μL ; '101-200 cells/ μL '; '201-350 cells/ μL '), education level (' < 1 year', 'Grade 1-7', 'Grade 8-11', 'Grade 12 and more'), occupation ('employed (full or partial time)', 'student' and 'no activity: neither employment or school attendance') and pregnancy for women. We also accounted for whether people were resident (ie, they spent most nights in their household) or not. Household economic status was based on head of household's perception ('poor or very poor', 'just-getting-by' and 'comfortable or very comfortable') and on a household wealth index (previously created from a principal component analysis considering sources of energy, amenities (such as having a fridge, a radio or a television) and access to drinking water and toilet facilities) categorized into quintiles (1st quintile: lower wealth) [24]. Distance between each household and the closest clinic was included as a binary variable: ' ≤ 2 km' versus ' > 2 km'. Household composition was defined by the number of resident and no resident adults and children. By linking surveillance and HIV programme data, the ART history of the household was defined as having at least one person (adult or child) ever initiated on ART or not. Calendar time at entry in the programme was categorized based on change in South African recommendations for initiating ART over time ('January 2007-March 2010', 'April 2010-July 2011' and 'August 2011-December 2011'). Information on mortality was collected through clinic data and through linkage with the National Population Register performed in October 2011.

Statistical analysis

We described baseline characteristics of all eligible individuals included in the study separately by sex. Individuals who died before ART initiation within three months of eligibility were then compared to individuals who did not die, using Chi² square or Fisher exact tests; they were then excluded from further analysis. Univariable and multivariable logistic regression models were used to assess factors associated with ART initiation within three months of eligibility in sex-specific analysis. Multivariable analyses included age, year at entry, CD4 count level at entry and all socio-demographic and economic variables at individual and household levels associated with ART initiation with a p-value<0.20 in univariable analysis. We also checked there were no interactions between socio-demographic characteristics and i) CD4 count level and ii) pregnancy for women. Analyses were carried out using STATA version 11.2 (StataCorp, College Station, Texas).

Ethics statement

Ethical approval for this analysis of anonymized data from the HIV Treatment and Care Programme was obtained from the University of KwaZulu-Natal (BE066/07) and granted by the Research Office of the KwaZulu-Natal Department of Health, and re-certified annually. The Africa Centre surveillance is approved by the Biomedical Research Ethics Committee at the University of KwaZulu-Natal (E009/00) and re-certified annually.

Results

Overall, 7 166 individuals ≥16 years old entered the HIV programme between 2007 and 2011 and were linked to the surveillance system (Figure 1); 74.6% (n=5 342) were women; sex was unknown for 34 patients. Overall, 3,051 (42.6%) adults were deemed ART-eligible and 656 (21.5%) of them were excluded. The main reason of exclusion was a delay of >18 months between the surveillance data collection and the date of programme entry (n=534), and 49 other individuals were excluded because they were transferred in outside the programme (date of ART initiation was anterior to the date of first CD4 measurement). Missing information on age, distance to clinic and wealth index accounted for 67 exclusions, and discordant dates for 6 exclusions. In total, 797 men and 1 598 women eligible for ART and linked to the surveillance system were included.

Significant differences (p<0.05) were observed between included and excluded individuals (see Appendix, Table S1). Those included had entered the HIV programme more recently than excluded individuals. Pregnancy rate was higher in included women than in those excluded. Compared to those who were excluded, included men and women were also more likely to be members of a

household composed of a large number of people (with at least a child and >6 adults) and located close to a clinic (<2 km). In addition, included men and women had significantly less missing information than those excluded regarding perception of economic status, education level and occupation.

Table 1 describes the individual and household characteristics at programme entry by sex. Median age was equal to 37.1 years old [Inter Quartile Range (IQR) = 31.4-45.2] in men and to 31.0 years old [IQR = 25.8-39.0] in women. Many patients entered the HIV programme at late stages in HIV disease progression: about 55% of men and 42% of women had a CD4 count ≤ 100 cells/ μ L at entry. Employment rates were relatively low (44.5% in men and 24.3% in women). More than 28% of men and about 20% of women were nonresidents in the area. Overall, 19% of women were pregnant at first visit to the programme.

About 26% of individuals included in this study were member of a household where the key informant perceived their economic status as poor and over 60% of individuals were members of households situated at >2 kilometers of the nearest clinic. More than 43% of men and 47% of women were members of a household composed of more than six adults, and more than 87% of men and more than 94% of women of a household with at least one child. Finally, 23% of men and about 18% of women were members of a household where at least one person had ever initiated ART.

Deaths before ART

152 adults assessed as treatment-eligible died before ART initiation within three months after programme entry: namely 8.0% (n=64) of men and 5.5% (n=88) of women (Figure 1). Mortality was associated with low CD4 count level at entry for both men and women ($p < 0.001$, Table 2). 6.6% of 1291 non-pregnant women died before ART, versus 1% of 314 pregnant women ($p < 0.001$). Mortality in women was also higher in those members of households with the lowest wealth index quintile versus the others (8.4% versus 4.9%, $p = 0.02$).

Factors associated with ART initiation within three months after eligibility

Overall, 68.2% (n=500) of the 733 surviving men and 60.2% (n=909) of the 1510 surviving women initiated ART within three months after programme entry. After adjusting for CD4 cell count, age and year of programme entry, ART initiation was not associated with sex ($p = 0.34$).

Table 3 shows ART initiation rates among surviving men according to socio-demographic and economic characteristics. Univariably, ART initiation was not significantly associated with year at

entry, age, education level, occupation, economic status, composition of the household and people on ART in the household. However, ART initiation rates were significantly higher in men with CD4 count level at entry ≤ 100 cells/ μ L versus >100 cells/ μ L ($p<0.001$), in members of a household located at less than two kilometers from the nearest clinic than in those from a household situated further away (75.4% versus 64.0%; $p=0.001$); 70.9% of residents initiated ART compared to 61.5% in non-residents ($p=0.02$); these three associations remained significantly associated with ART initiation in multivariable analysis.

Table 4 shows results of analyses in surviving women. Univariablely, ART initiation was not significantly associated with year at entry, residency, head of household's perception of relative poverty, distance to clinic and composition of the household. However, ART initiation rates increased with age ($p<0.001$) and decreased with CD4 count level at entry ($p<0.001$). These rates were also significantly lower in students (49.6% compared to 62.9% among those without activity; $p=0.006$) and higher in those with education level <1 year (8.9% versus between 18.8% and 28.7% among those with education level ≥ 1 year; $p<0.001$) and in non-pregnant women (64.4% versus 43.4% among pregnant women; $p<0.001$). ART initiation was also associated with some household characteristics: women were significantly more likely to initiate ART if they were members of a household with a wealth index in the 2nd to 5th quintile index (61.4% versus 54.3% among those from a household with a wealth index in the 1st quintile; $p=0.03$) or with at least one person on ART (65.4% versus 59.1% among those from a household where nobody had initiated on ART; $p=0.05$). In multivariable analysis, ART initiation remained significantly associated with age, CD4 count level at entry, pregnancy, wealth index, and ART history in the household.

Discussion

In this rural KwaZulu-Natal setting, less than 70% of surviving men and women assessed as treatment eligible initiated ART within three months after programme entry. We identified only one recent study, conducted in urban South Africa, which used the three months cut-off as suggested by Fox et al [25] and showed a slightly higher rate of ART initiation (74%) within three months following ART eligibility assessment [14].

Our results also showed that factors associated with ART initiation differed by sex in this rural setting. Only two other studies using sex-specific analyses to assess characteristics associated with uptake of ART and late ART initiation were identified in the literature: a case-control study conducted in Zambia showed that uptake of ART decreased with poverty in women and with fear of side effect and social pressure in men [9] and another study conducted in Mozambique suggested that late ART

initiation was higher in single women (versus those married/widowed) and men from rural settings (versus urban settings) [18].

In multivariable analysis, we found that for men, ART initiation was significantly more likely in residents (compared to non-residents) and in households located <2 kilometers from the closest clinic (compared to ≥ 2 kilometers). This is consistent with other studies showing distance to clinic to be associated with low retention in HIV care [26-31]. It has been suggested that providing transport vouchers or mobile clinics could increase ART coverage [26].

Women who were pregnant when first accessing the HIV programme were significantly less likely to initiate ART than non-pregnant women, in adjusted analyses including CD4 count. Our finding is consistent with studies showing low rate of retention in HIV care before and after ART initiation among pregnant women [32-34], which is of concern as early initiation of ART is important for viral suppression and decreasing the risk of mother-to-child transmission of HIV (MTCT) [35, 36]. A low rate of ART initiation among pregnant women could be associated with the fact that most pregnancies (>80%) in this area are reported to be unplanned [37, 38], and unintended pregnancies have been associated with inadequate use of antenatal care services [39, 40]. It may also be difficult for certain women to disclose their HIV status to their partner and family [41], which could also decrease retention in HIV and ART care [42]. It has also previously been found a high proportion of depression among pregnant women (47%) in the study area [43], which could also partly explain lack of engagement with care [44-46].

Women who were members of a household with at least one other individual on ART were independently and significantly more likely to initiate ART than those who lived in a household with nobody on ART. It has been shown that high levels of knowledge and positive perceptions of HIV and ART care [26, 47-49], and being less concerned about stigma and abuse [26, 48-50] are associated with greater linkage to HIV care. Having a relative already on ART may help to increase knowledge of the health system and of ART and reduce related fear or stigma, which thus increases ART initiation rate.

We also found that ART initiation rates increased with economic status of the household (measured with a wealth index) in women. This result is consistent with another study conducted in Zambia [9] and suggests the existence of economic barriers to ART initiation in this context despite free access to care and treatment. We assume that this economic barrier may be partly caused by the low employment rate in included women (24.3%); women may thus be less likely to manage the household money and then may have difficulties to pay means of transportation to go to clinics, especially if they didn't disclose their HIV status.

We acknowledge that our findings should be considered in the light of some limitations. First, we and others have found that a large proportion of people who are tested for HIV do not return for further care [51-55], and it remains uncertain whether individuals included in our study actually received their CD4 count results and were aware of their eligibility for ART. Secondly, some adults may have initiated ART outside the local HIV programme. However, any related bias is unlikely to be great since the cut-off was only three months after ART eligibility assessment. Also, the programme operated at primary health care level with relatively easy access and the area is quite poor so that people would find it difficult to access ART outside the area.

Our study has several strengths as data came from a large, longstanding public HIV treatment and care programme, and our ability to link data from the HIV programme with socio-demographic and economic data from a large, ongoing surveillance. This study is among the first describing possible barriers to rapid ART initiation stratified by sex. Finally, we excluded patients who died before ART in the study period in order to be as specific as possible while comparing individuals who initiated ART and those who did not.

This analysis was conducted between 2007 and 2011 and there has been a large increase in ART coverage among people eligible for ART following the 2010 WHO recommendations in South Africa, from about 66% in 2011 [56] to about 81% in 2012 [1] and a dramatic reduction in MTCT [57]. However, while WHO recommendations aim to treat individuals earlier and earlier in the course of the HIV infection [58], it has also been shown that, among patients eligible for ART, those who engaged in HIV care prior to eligibility were significantly more likely to initiate ART than those who experienced immediately eligible at entry in the HIV care programmes [5, 59] suggesting that individuals may need time and preparation before initiating ART. It may thus be interesting to update these analyses to verify whether barriers to ART initiation differ or not over time and whether individuals entered in HIV care before being eligible for ART or not.

In conclusion, we found that barriers to rapid ART initiation after eligibility assessment differed according to sex: they were mostly of logistical nature in men and socio-economic in women. We highlight the need for conducting sex-specific analysis in order to better understanding potential barriers to ART initiation and, more generally to HIV care, and to develop adaptive supportive individual and household-level interventions to manage long term HIV care in both men and women.

Acknowledgements and funding

We first would like to thank all the fieldworkers and the data centre team from the Africa Centre, as well as Colin Newell in providing and preparing data. We also would like to thank all the patients who accessed the Hlabisa HIV treatment and care programme and who participated at the demographic surveillance. Finally, we would like to thank Tamsen Rochat for her help in better understanding pregnant women's access to HIV care.

The Hlabisa HIV Treatment and Care Programme received support through the United States Agency for International Development (USAID) and the President's Emergency Plan (PEPFAR) under the terms of Award No. 674-A-00-08-00001-00. The opinions expressed herein are those of the authors and do not necessarily reflect the view of the USAID or the United States Government. The Africa Centre Surveillance is funded by a grant from the Wellcome Trust, UK, grant number GR065377MA. Mélanie Plazy was supported by the French National Agency for AIDS Research (ANRS). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interest

The authors have no competing interest to declare.

Authors' contribution

MP, RDS, MLN and FD developed the concept and discussed the analysis plan. MP conducted the statistical analysis and drafted the manuscript. All authors contributed to interpretation of the analysis results and commented on drafts of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

References

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf. [Access date: 30/06/2014]
2. Johnson L. Access to antiretroviral treatment in South Africa, 2004-2011. *The Southern African Journal of HIV Medicine*. 2012;13(1):22-27.
3. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059-67.

4. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T, et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2012;17(12):1509-20.
5. Feldacker C, Johnson D, Hosseinipour M, Phiri S, Tweya H. Who Starts? Factors Associated with Starting Antiretroviral Therapy among Eligible Patients in Two, Public HIV Clinics in Lilongwe, Malawi. *PLoS One*. 2012;7(11):e50871.
6. Geng EH, Bwana MB, Muyindike W, Glidden DV, Bangsberg DR, Neillands TB, et al. Failure to initiate antiretroviral therapy, loss to follow-up and mortality among HIV-infected patients during the pre-ART period in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):e64-71.
7. Parkes-Ratanshi R, Bufumbo L, Nyanzi-Wakholi B, Levin J, Grosskurth H, Lalloo DG, et al. Barriers to starting ART and how they can be overcome: individual and operational factors associated with early and late start of treatment. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1347-56.
8. Pepper DJ, Marais S, Wilkinson RJ, Bhajee F, De Azevedo V, Meintjes G. Barriers to initiation of antiretrovirals during antituberculosis therapy in Africa. *PLoS One*. 2011;6(5):e19484.
9. Gari S, Martin-Hilber A, Malungo JR, Musheke M, Merten S. Sex differentials in the uptake of antiretroviral treatment in Zambia. *AIDS care*. 2014. In press
10. Aliyu MH, Blevins M, Parrish DD, Megazzini KM, Gebi UI, Muhammad MY, et al. Risk factors for delayed initiation of combination antiretroviral therapy in rural north central Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):e41-9.
11. McGrath N, Glynn JR, Saul J, Kranzer K, Jahn A, Mwaungulu F, et al. What happens to ART-eligible patients who do not start ART? Dropout between screening and ART initiation: a cohort study in Karonga, Malawi. *BMC Public Health*. 2010;10:601.
12. Bassett IV, Regan S, Chetty S, Giddy J, Uhler LM, Holst H, et al. Who starts antiretroviral therapy in Durban, South Africa?... not everyone who should. *AIDS*. 2010;24 Suppl 1:S37-44.
13. Bassett IV, Wang B, Chetty S, Mazibuko M, Bearnot B, Giddy J, et al. Loss to care and death before antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):135-9.
14. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van Rie A, Behets F, et al. Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary health care clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):e39-46.
15. Ingle SM, May M, Uebel K, Timmerman V, Kotze E, Bachmann M, et al. Outcomes in patients waiting for antiretroviral treatment in the Free State Province, South Africa: prospective linkage study. *AIDS*. 2010;24(17):2717-25.
16. Katz IT, Essien T, Marinda ET, Gray GE, Bangsberg DR, Martinson NA, et al. Antiretroviral therapy refusal among newly diagnosed HIV-infected adults. *AIDS*. 2011;25(17):2177-81.

17. Kranzer K, Zeinecker J, Ginsberg P, Orrell C, Kalawe NN, Lawn SD, et al. Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(11):e13801.
18. Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One*. 2012;7(5):e37125.
19. Houlihan CF, Bland RM, Mutevedzi PC, Lessells RJ, Ndirangu J, Thulare H, et al. Cohort profile: Hlabisa HIV treatment and care programme. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):318-26.
20. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(14):2301-5.
21. South African National Department of Health. Clinical guidelines for the management of HIV and AIDS in adults and adolescents. 2010. Available from: http://www.sahivsoc.org/upload/documents/Clinical_Guidelines_for_the_Management_of_HIV_AIDS_in_Adults_Adolescents_2010.pdf. [Access date: 30/03/2014]
22. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 (revision). Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf. [Access date: 30/06/2014]
23. Tanser F, Hosegood V, Barnighausen T, Herbst K, Nyirenda M, Muhwava W, et al. Cohort Profile: Africa Centre Demographic Information System (ACDIS) and population-based HIV survey. *Int J Epidemiol*. 2008;37(5):956-62.
24. Morris SS, Carletto C, Hoddinott J, Christiaensen LJ. Validity of rapid estimates of household wealth and income for health surveys in rural Africa. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(5):381-7.
25. Fox MP, Larson B, Rosen S. Defining retention and attrition in pre-antiretroviral HIV care: proposals based on experience in Africa. *Trop Med Int Health*. 2012;17(10):1235-44.
26. Fox MP, Mazimba A, Seidenberg P, Crooks D, Sikateyo B, Rosen S. Barriers to initiation of antiretroviral treatment in rural and urban areas of Zambia: a cross-sectional study of cost, stigma, and perceptions about ART. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:8.
27. Johnson DC, Feldacker C, Tweya H, Phiri S, Hosseinipour MC. Factors associated with timely initiation of antiretroviral therapy in two HIV clinics in Lilongwe, Malawi. *Int J STD AIDS*. 2013;24(1):42-9.
28. Hassan AS, Fielding KL, Thuo NM, Nabwera HM, Sanders EJ, Berkley JA. Early loss to follow-up of recently diagnosed HIV-infected adults from routine pre-ART care in a rural district hospital in Kenya: a cohort study. *Trop Med Int Health*. 2012;17(1):82-93.

29. Conley NJ, Pavlinac PB, Guthrie BL, Mackelprang RD, Muir AN, Choi RY, et al. Distance from home to study clinic and risk of follow-up interruption in a cohort of HIV-1-discordant couples in Nairobi, Kenya. *PLoS One*. 2012;7(8):e43138.
30. Losina E, Bassett IV, Giddy J, Chetty S, Regan S, Walensky RP, et al. The "ART" of linkage: pre-treatment loss to care after HIV diagnosis at two PEPFAR sites in Durban, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(3):e9538.
31. Posse M, Baltussen R. Barriers to access to antiretroviral treatment in Mozambique, as perceived by patients and health workers in urban and rural settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23(10):867-75.
32. Ferguson L, Grant AD, Watson-Jones D, Kahawita T, Ong'ech JO, Ross DA. Linking women who test HIV-positive in pregnancy-related services to long-term HIV care and treatment services: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2012;17(5):564-80.
33. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26(18):2361-73.
34. Wang B, Losina E, Stark R, Munro A, Walensky RP, Wilke M, et al. Loss to follow-up in a community clinic in South Africa--roles of gender, pregnancy and CD4 count. *S Afr Med J*. 2011;101(4):253-7.
35. Hoffman RM, Black V, Technau K, van der Merwe KJ, Currier J, Coovadia A, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(1):35-41.
36. Patel D, Cortina-Borja M, Thorne C, Newell ML. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1647-56.
37. RoCHAT TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA*. 2006;295(12):1376-8.
38. RoCHAT TJ, Tomlinson M, Newell ML, Stein A. Detection of antenatal depression in rural HIV-affected populations with short and ultrashort versions of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(5):401-10.
39. Dibaba Y, Fantahun M, Hindin MJ. The effects of pregnancy intention on the use of antenatal care services: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2013;10:50.
40. Wado YD, Afework MF, Hindin MJ. Unintended pregnancies and the use of maternal health services in Southwestern Ethiopia. *BMC Int Health Hum Rights*. 2013;13:36.

41. Crankshaw TL, Voce A, King RL, Giddy J, Sheon NM, Butler LM. Double disclosure bind: complexities of communicating an HIV diagnosis in the context of unintended pregnancy in Durban, South Africa. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 1:S53-9.
42. Sendo EG, Cherie A, Erku TA. Disclosure experience to partner and its effect on intention to utilize prevention of mother to child transmission service among HIV positive pregnant women attending antenatal care in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Public Health.* 2013;13:765.
43. Rochat TJ, Tomlinson M, Barnighausen T, Newell ML, Stein A. The prevalence and clinical presentation of antenatal depression in rural South Africa. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):362-73.
44. Starace F, Ammassari A, Trotta MP, Murri R, De Longis P, Izzo C, et al. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31 Suppl 3:S136-9.
45. Peltzer K, Ramlagan S, Khan MS, Gaede B. The social and clinical characteristics of patients on antiretroviral therapy who are 'lost to follow-up' in KwaZulu-Natal, South Africa: a prospective study. *SAHARA J.* 2011;8(4):179-86.
46. Hartzell JD, Janke IE, Weintrob AC. Impact of depression on HIV outcomes in the HAART era. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):246-55.
47. Hatcher AM, Turan JM, Leslie HH, Kanya LW, Kwena Z, Johnson MO, et al. Predictors of linkage to care following community-based HIV counseling and testing in rural Kenya. *AIDS Behav.* 2012;16(5):1295-307.
48. MacPherson P, MacPherson EE, Mwale D, Bertel Squire S, Makombe SD, Corbett EL, et al. Barriers and facilitators to linkage to ART in primary care: a qualitative study of patients and providers in Blantyre, Malawi. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(2):18020.
49. Tomori C, Kennedy CE, Brahmbhatt H, Wagman JA, Mbwambo JK, Likindikoki S, et al. Barriers and facilitators of retention in HIV care and treatment services in Iringa, Tanzania: the importance of socioeconomic and sociocultural factors. *AIDS Care.* 2014;26(7):907-13.
50. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM, Bimirew MA, Kassie DM. Barriers and Facilitators of Adherence to Antiretroviral Drug Therapy and Retention in Care among Adult HIV-Positive Patients: A Qualitative Study from Ethiopia. *PLoS One.* 2014;9(5):e97353.
51. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van Rie A, Behets F, et al. Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary healthcare clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;1(62):e39-46.
52. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B, et al. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2013;18(4):451-60.

53. Faal M, Naidoo N, Glencross DK, Venter WD, Osih R. Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):e54-9.
54. Govindasamy D, van Schaik N, Kranzer K, Wood R, Mathews C, Bekker LG. Linkage to HIV care from a mobile testing unit in South Africa by different CD4 count strata. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):344-52.
55. Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, et al. Lost opportunities to complete CD4+ lymphocyte testing among patients who tested positive for HIV in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2010;88(9):675-80.
56. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2012. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf. [Access Date: 30/06/2014]
57. Govender T, Coovadia H. Eliminating mother to child transmission of HIV-1 and keeping mothers alive: recent progress. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S57-62.
58. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf. [Access date: 30/06/2014]
59. Plazy M, Dray-Spira R, Orne-Gliemann J, Dabis F, Newell ML. Continuum in HIV care from entry to ART initiation in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2014;19(6):680-689.

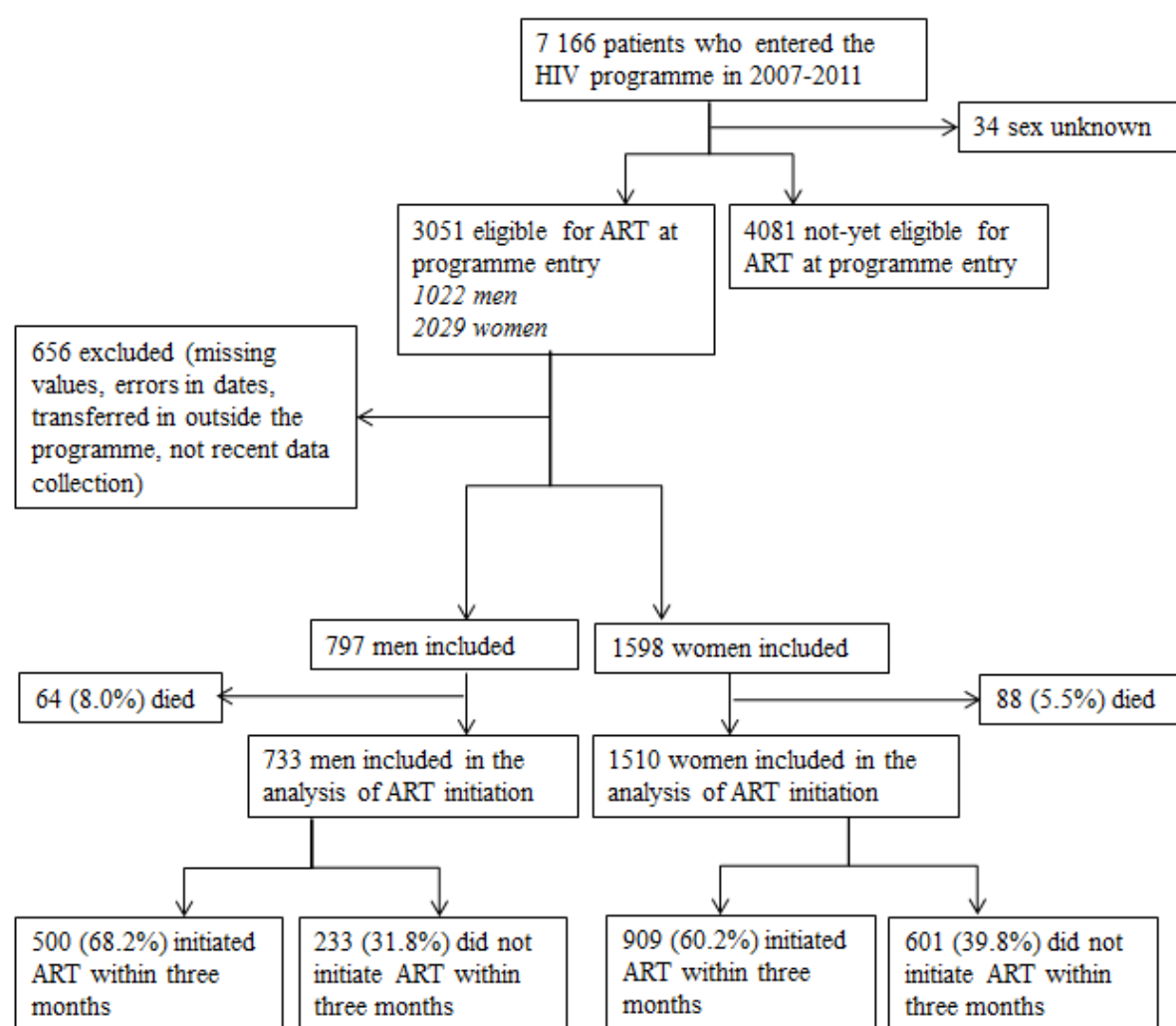


Figure 1. Population selection and outcome of patients who entered the HIV Hlabisa programme, rural KwaZulu-Natal, South Africa, 2007-2011

Table 1. Description of individual and household characteristics at programme entry among men and women eligible for antiretroviral treatment.

		Men (N = 797)		Women (N = 1598)	
		N	(%)	N	(%)
INDIVIDUAL CHARACTERISTICS					
Year at entry	<i>Jan2007-Mar2010</i>	543	(68.1)	1 062	(66.5)
	<i>Apr2010-Jul2011</i>	190	(23.8)	400	(25.0)
	<i>Aug2011-Dec2011</i>	64	(8.1)	136	(8.5)
Age (year)	<i>16-24</i>	31	(3.9)	330	(20.7)
	<i>25-34</i>	286	(35.9)	698	(43.7)
	<i>35-44</i>	274	(34.4)	325	(20.3)
	<i>≥ 45</i>	206	(25.8)	245	(15.3)
CD4 count (cells/μL)	<i>≤ 100</i>	437	(54.8)	665	(41.6)
	<i>101-200</i>	335	(42.0)	804	(50.3)
	<i>201-350</i>	25	(3.2)	129	(8.1)
Education level	<i>< 1 year</i>	71	(8.9)	98	(6.1)
	<i>Grade 1-7</i>	150	(18.8)	248	(15.5)
	<i>Grade 8-11</i>	229	(28.7)	542	(33.9)
	<i>Grade 12 and more</i>	177	(22.2)	452	(28.3)
	<i>Unknown</i>	170	(21.3)	258	(16.2)
Occupation	<i>No activity</i>	252	(31.6)	717	(44.8)
	<i>Student</i>	13	(1.6)	129	(8.1)
	<i>Employed</i>	355	(44.5)	388	(24.3)
	<i>Unknown</i>	177	(22.2)	364	(22.8)
Residency	<i>No</i>	227	(28.5)	314	(19.6)
	<i>Yes</i>	570	(71.5)	1284	(80.4)
Pregnancy	<i>Yes</i>	-	-	307	(19.2)
	<i>No</i>	-	-	1291	(80.8)
HOUSEHOLD CHARACTERISTICS					
Perception of economic status	<i>Comfortable</i>	50	(6.3)	98	(6.1)
	<i>Just getting by</i>	483	(60.6)	974	(61.0)
	<i>Poor</i>	208	(26.1)	404	(25.3)
	<i>Unknown</i>	56	(7.0)	122	(7.6)
Wealth index	<i>1st quintile</i>	154	(19.3)	274	(17.2)
	<i>Quintiles 2-4</i>	495	(62.1)	1042	(65.2)
	<i>5th quintile</i>	148	(18.6)	282	(17.6)
Distance to clinic	<i>≥ 2 km</i>	500	(62.7)	966	(60.4)
	<i>< 2 km</i>	297	(37.3)	632	(39.6)
Number of adults in the household	<i>≤ 2</i>	102	(12.8)	123	(7.7)
	<i>3-6</i>	349	(43.8)	715	(44.7)
	<i>> 6</i>	346	(43.4)	760	(47.6)

Table 1 (continued)

		Men (N = 797)		Women (N = 1598)	
		N	(%)	N	(%)
Children in the household	<i>No</i>	102	(12.8)	84	(5.3)
	<i>Yes</i>	695	(87.2)	1514	(94.7)
People on ART in the household	<i>No</i>	614	(77.0)	1304	(81.6)
	<i>At least one</i>	183	(23.0)	294	(18.4)

Table 2. Deaths within three months of programme entry according to individual and household characteristics among men and women eligible for antiretroviral treatment.

Variables		Men (N = 797)			Women (N = 1598)		
		N	% deaths	p	N	% deaths	p
Year at entry	<i>Jan2007-Mar2010</i>	543	8.7	<i>0.11</i>	1 062	6.1	<i>0.15</i>
	<i>Apr2010-Jul2011</i>	190	8.4		400	5.0	
	<i>Aug2011-Dec2011</i>	64	1.6		136	2.2	
Age (years)	<i>16-24</i>	31	6.5	<i>0.98</i>	330	3.6	<i>0.33</i>
	<i>25-34</i>	286	7.7		698	6.3	
	<i>35-44</i>	274	8.0		325	5.2	
	<i>≥ 45</i>	206	8.7		245	6.1	
CD4 count (cells/μL)	<i>≤ 100</i>	437	12.8	<0.001	665	10.8	<0.001
	<i>101-200</i>	335	2.4		804	2.0	
	<i>201-350</i>	25	0.0		129	0.0	
Education level	<i>< 1 year</i>	71	8.4	<i>0.28</i>	98	7.1	<i>0.18</i>
	<i>Grade 1-7</i>	150	7.3		248	7.3	
	<i>Grade 8-11</i>	229	10.5		542	3.9	
	<i>Grade 12 and more</i>	177	4.5		452	6.6	
	<i>Unknown</i>	170	8.8		258	4.7	
Occupation	<i>No activity</i>	252	7.1	<i>0.61</i>	717	5.2	<i>0.95</i>
	<i>Student</i>	13	15.4		129	6.2	
	<i>Employed</i>	355	8.5		388	5.7	
	<i>Unknown</i>	177	7.9		364	5.8	
Residency	<i>No</i>	227	8.4	<i>0.82</i>	314	6.7	<i>0.31</i>
	<i>Yes</i>	570	7.9		1284	5.2	
Pregnancy	<i>Yes</i>	-	-	-	307	1.0	<0.001
	<i>No</i>	-	-	-	1291	6.6	
Perception of economic status	<i>Comfortable</i>	50	4.0	<i>0.65</i>	98	7.1	<i>0.87</i>
	<i>Just getting by</i>	483	8.9		974	5.4	
	<i>Poor</i>	208	7.7		404	5.4	
	<i>Unknown</i>	56	5.4		122	4.9	
Wealth index	<i>1st quintile</i>	154	9.1	<i>0.59</i>	274	8.4	0.02
	<i>Quintiles 2-5</i>	643	7.8		1324	4.9	
Distance to clinic	<i>≥ 2 km</i>	500	7.8	<i>0.76</i>	966	6.3	<i>0.08</i>
	<i>< 2 km</i>	297	8.4		632	4.3	
Number of adults in the household	<i>≤ 2</i>	102	6.9	<i>0.83</i>	123	4.1	<i>0.77</i>
	<i>3-6</i>	349	8.6		715	5.6	
	<i>> 6</i>	346	7.8		760	5.7	

Table 2 (continued)

		Men (N = 797)			Women (N = 1598)		
		N	% deaths	p	N	% deaths	p
Children in the household	No	102	4.9	0.21	84	5.9	0.85
	Yes	695	8.5		1514	5.5	
People on ART in the household	No	614	8.6	0.13	1304	5.1	0.10
	At least one	183	6.0		294	7.5	

Table 3. Antiretroviral treatment initiation according to individual and household characteristics in men (N=733)

		N	% ART initiation	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				OR	95%CI	aOR	95%CI
INDIVIDUAL CHARACTERISTICS							
Year at entry	Jan2007-Mar2010	496	68.9	1.00	-	1.00	-
	Apr2010-Jul2011	174	65.5	0.86	0.59-1.23	0.89	0.61-1.30
	Aug2011-Dec2011	63	69.8	1.04	0.59-1.85	1.64	0.72-3.74
Age (years)	16-24	29	62.1	1.00	-	1.00	-
	25-34	264	63.3	1.05	0.48-2.31	0.85	0.37-1.95
	35-44	252	74.6	1.80	0.81-4.00	1.41	0.61-3.25
	≥ 45	188	67.6	1.27	0.57-2.86	0.99	0.42-2.31
CD4 count (cells/ μ L)	≤ 100	381	73.5	1.00	-	1.00	-
	101-200	327	63.0	0.61	0.45-0.85	0.59	0.42-0.82
	201-350	25	56.0	0.46	0.20-1.04	0.29	0.09-0.91
Education level	< 1 year	65	61.5	0.58	0.32-1.06		
	Grade 1-7	139	69.8	0.84	0.51-1.38		
	Grade 8-11	205	64.9	0.67	0.43-1.05		
	Grade 12 and more	169	73.4	1.00	-		
	Unknown	155	68.4	0.79	0.49-1.27		
Occupation	No activity	234	70.5	1.00	-	1.00	-
	Student	11	54.6	0.50	0.15-1.70	0.58	0.16-2.10
	Employed	235	70.2	0.98	0.68-1.42	0.99	0.67-1.46
	Unknown	163	62.0	0.68	0.45-1.04	0.74	0.48-1.14
Residency	No	208	61.5	1.00	-	1.00	-
	Yes	525	70.9	1.52	1.09-2.13	1.53	1.07-2.20
HOUSHOLD CHARACTERISTICS							
Perception of economic status	Comfortable	48	64.6	0.87	0.45-1.69		
	Just getting by	440	69.6	1.09	0.76-1.57		
	Poor	192	67.7	1.00	-		
	Unknown	53	62.3	0.79	0.42-1.48		
Wealth index	1 st quintile	140	64.3	1.00	-		
	Quintiles 2-5	593	69.1	1.24	0.85-1.83		
Distance to clinic	≥ 2 km	461	64.0	1.00	-	1.00	-
	< 2 km	272	75.4	1.72	1.23-2.41	1.52	1.06-2.19
Number of adults in the household	≤ 2	95	75.8	1.00	-		
	3-6	319	67.1	0.65	0.38-1.10		
	> 6	319	67.1	0.65	0.38-1.10		

Table 3 (continued)

		N	% ART initiation	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				OR	95%CI	aOR	95%CI
Children in the household	No	97	71.1	1.00	-		
	Yes	636	67.8	0.85	0.53-1.36		
People on ART in the household	No	561	68.6	1.00	-		
	At least one	172	66.9	0.92	0.64-1.33		

OR : crude Odds-Ratio ; aOR : adjusted Odds-Ratio

95% CI : 95% Confidence Interval

Table 4. Antiretroviral treatment initiation according to individual and household characteristics in women (N=1510)

		N	% ART initiation	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				OR	95%CI	aOR	95%CI
INDIVIDUAL CHARACTERISTICS							
Year at entry	Jan2007-Mar2010	997	59.4	1.00	-	1.00	-
	Apr2010-Jul2011	380	62.6	1.15	0.90-1.46	1.32	1.00-1.74
	Aug2011-Dec2011	133	59.4	1.00	0.69-1.45	1.31	0.83-2.07
Age (years)	16-24	318	48.1	1.00	-	1.00	-
	25-34	654	57.2	1.44	1.10-1.89	1.31	0.97-1.77
	35-44	308	69.5	2.46	1.77-3.41	1.90	1.30-2.77
	≥ 45	230	73.0	2.92	2.03-4.21	1.94	1.24-3.05
CD4 count (cells/ μ L)	≤ 100	593	68.6	1.00	-	1.00	-
	101-200	788	56.2	0.69	0.47-0.73	0.62	0.49-0.78
	201-350	129	45.7	0.38	0.26-0.57	0.46	0.28-0.75
Education level	< 1 year	91	73.6	2.20	1.33-3.64	1.49	0.84-2.66
	Grade 1-7	230	63.9	1.40	1.00-1.94	1.17	0.78-1.72
	Grade 8-11	521	56.4	1.02	0.79-1.32	1.01	0.77-1.33
	Grade 12 and more	422	55.9	1.00	-	1.00	-
	Unknown	246	67.1	1.61	1.16-2.23	1.43	0.97-2.10
Occupation	No activity	680	62.9	1.00	-	1.00	-
	Student	121	49.6	0.58	0.39-0.85	0.82	0.53-1.29
	Employed	366	62.0	0.96	0.74-1.25	0.92	0.70-1.22
	Unknown	343	56.6	0.77	0.59-1.00	0.68	0.50-0.91
Residency	No	293	56.3	1.00	-	1.00	-
	Yes	1217	61.1	1.22	0.94-1.58	1.12	0.85-1.48
Pregnancy	Yes	304	43.4	1.00	-	1.00	-
	No	1206	64.4	2.36	1.83-3.05	1.72	1.28-2.31
HOUSHOLD CHARACTERISTICS							
Perception of economic status	Comfortable	91	63.7	1.25	0.78-2.01		
	Just getting by	921	60.2	1.08	0.84-1.37		
	Poor	382	58.4	1.00	-		
	Unknown	116	63.8	1.26	0.82-1.93		
Wealth index	1 st quintile	251	54.2	1.00	-	1.00	-
	Quintiles 2-5	1259	61.4	1.34	1.02-1.77	1.38	1.04-1.86
Distance to clinic	≥ 2 km	905	59.6	1.00	-		
	< 2 km	605	61.2	1.07	0.87-1.32		

Table 4 (continued)

		N	% ART initiation	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				OR	95%CI	aOR	95%CI
Number of adults in the household	≤ 2	118	60.2	1.00	-		
	3-6	675	60.6	1.02	0.68-1.52		
	> 6	717	59.8	0.99	0.66-1.47		
Children in the household	No	79	54.4	1.00	-		
	Yes	1431	60.5	1.28	0.81-2.01		
People on ART in the household	No	1238	59.1	1.00	-	1.00	-
	At least one	272	65.4	1.31	1.00-1.73	1.41	1.05-1.89

OR : crude Odds-Ratio ; aOR : adjusted Odds-Ratio

95% CI : 95% Confidence Interval

APPENDIX

Table S1: Baseline variables associated with Inclusion/Exclusion status, stratified by sex

	Men (%)				Women (%)			
	Total	Included	Excluded	<i>p value</i>	Total	Included	Excluded	<i>p value</i>
		N=797				N=1598		
Year at entry	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
<i>Jan2007-Mar2010</i>	70.1	68.1	76.9	0.04	69.2	66.5	79.3	<0.001
<i>Apr2010-Jul2011</i>	22.3	23.8	16.9		23.1	25.0	15.8	
<i>Aug2011-Dec2011</i>	7.6	8.1	6.2		7.7	8.5	4.9	
Age (years)	(N=1011)		(N=214)		(N=2006)		(N=408)	
<i>16-24</i>	4.1	3.9	4.7	0.85	19.1	20.7	13.2	0.002
<i>25-34</i>	35.9	35.9	36.0		44.5	43.7	47.6	
<i>35-44</i>	34.7	34.4	36.0		21.4	20.3	25.5	
<i>≥ 45</i>	25.3	25.8	23.4		15.0	15.3	13.7	
Education level	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
<i>< 1 year</i>	7.5	8.9	2.7	<0.001	6.0	6.1	5.3	<0.001
<i>Grade 1-7</i>	19.6	18.8	22.2		14.7	15.5	11.6	
<i>Grade 8-11</i>	26.7	28.7	19.6		30.9	33.9	20.0	
<i>Grade 12 and more</i>	20.3	22.2	13.3		25.7	28.3	16.2	
<i>Unknown</i>	25.9	21.3	42.2		22.7	16.2	46.9	
Occupation	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
<i>No activity</i>	28.5	31.6	17.3	<0.001	39.7	44.8	20.4	<0.001
<i>Student</i>	2.0	1.6	3.1		7.4	8.1	5.1	
<i>Employed</i>	40.4	44.5	25.8		21.1	24.3	9.5	
<i>Unknown</i>	29.2	22.2	53.8		31.7	22.8	65.0	
Pregnancy					(N=2029)		(N=431)	
<i>Yes</i>	-	-	-	-	18.1	19.2	13.9	0.01
<i>No</i>	-	-	-		81.9	80.8	86.1	
Perception of economic status	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
<i>Comfortable</i>	5.9	6.3	4.4	0.04	3.9	6.1	5.7	0.04
<i>Just getting by</i>	53.5	60.6	28.4		31.1	61.0	54.6	
<i>Poor</i>	24.9	26.1	20.4		19.0	25.3	23.9	
<i>Unknown</i>	15.7	7.0	46.7		45.9	7.6	15.8	
Distance to clinic	(N=1001)		(N=204)		(N=1995)		(N=397)	
<i>≥ 2 km</i>	58.9	62.7	44.1	<0.001	58.7	60.5	51.6	0.001
<i>< 2 km</i>	41.1	37.3	55.9		41.3	39.5	48.4	

Table S1 (continued)

	Men (%)				Women (%)			
	Total	Included	Excluded	<i>p value</i>	Total	Included	Excluded	<i>p value</i>
		N=797				N=1598		
Number of adults in the household	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
≤ 2	18.6	12.8	39.1	<0.001	12.8	7.7	32.0	<0.001
3-6	42.6	43.8	38.2		44.0	44.7	41.1	
> 6	38.8	43.4	22.7		43.2	47.6	26.9	
Children in the household	(N=1022)		(N=225)		(N=2029)		(N=431)	
No	17.0	12.8	32.0	<0.001	7.8	5.3	17.4	<0.001
Yes	83.0	87.2	68.0		92.2	94.7	82.6	